

Validierungsdokumentation
Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)

HiperScan GmbH

11. März 2020

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	7
Kontext dieses Dokuments	7
Kriterien für die Aufnahme von Substanzen	8
Validierungskonzept	9
Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen	10
Besonderheiten einzelner Substanzklassen	12
Aussagekraft der Prüfung mit <i>Apo-Ident</i>	13
Fazit	14
Begriffserklärung	15
Zusammenfassung	19
Validierproben	19
Ergebnis der Validierung	19
Validierungsberichte	21
Alfason Basis Cresa®	21
Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant® Kindercreme	27
alpha-Bisabolol (Racemat) mind. 85%	33
Angelikawurzelöl	37
Anisöl Bio	43
Arganöl	49
Balm Bio Nature	53
Bananen-Aroma	57
Basilikumöl	61
Beifußöl	65
Benzoe Siamöl 20%	69
Bepanthen® Wund- und Heilsalbe	75
Bergamottöl	79
Bergbohnenkrautöl	83
Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl	87
Campheröl	95
Cardamom (etherisches Öl)	99
Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl	103
Citronellöl	109
Citronenöl / Limettenöl	113
Contramarum-Aroma	119
Dermatop® Basissalbe	125
Dexeryl®	129
Dichloressigsäure	135
Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm® Lotion	139
Erdbeer-Aroma	145
Ethanol 70% rein / vergällt	151
Excipial® Mandelölsalbe	161
Fenchelöl	167
Fenistil® Gel	171
Fettsalben	175
Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weikstannenöl	185
Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl	191
Himbeer-Aroma	197
Hydrophile Salben	203
Immortelleöl	229
Ingweröl	235
Kamille, blau (etherisches Öl)	241
Kamillenöl, marokkanisch	245
Kamillenöl, röm.	249

Karottensamenöl	253
Kreuzkümmelöl	257
La Roche-Posay Cold Cream Naturel	261
La Roche-Posay Toleriane	265
Lachsöl	271
Latschenkiefernöl	275
Lemongrasöl	281
Liniment-Salben	287
Linola® Fett Creme / Linola® H Fett N / Alfason® Repair	295
Lipolotio urea 5% F Körperlotion	301
Lygal® Kopfsalbe N 3%	305
Lygal® Salbengrundlage	309
Majoranöl	315
Mandarinenöl, grün	321
Manukaöl	325
Melisse 30 % (etherisches Öl)	331
Melissenöl	335
Myrrhenöl	339
Nelkenöl	343
Neroliöl	347
Neuroderm® Pflegecreme Lipo	351
Nicotin	355
Orangen-Aroma	359
Palmarosaöl Bio	365
Panthenol-Salbe Lichtenstein	369
Parfümöl Vanille	373
Patchouli Öl	377
Pfefferminzöl	381
Ravensara (etherisches Öl)	387
Rosen-Geranie-Öl Bio	393
Rosenholzöl	399
Rosmarin Campheröl	405
Salbe Asche Basis / Neribas®	409
Salbeiöl	417
Salicyl-Vaseline 10%	421
Sandelholzöl	425
Schafgarbenöl	429
Sebexol® Rezepturgrundlage / Sebexol® Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber	433
Siam-Benzoe (Lösung)	443
Solutio Cordes®	447
Spanischhopfenöl	453
Spearmintöl	457
Stomahesive® Adhäsivpaste	461
Teebaumöl	465
Thuja (etherisches Öl)	471
Thymianöl, rot	475
Thymianöl, weiß / Korianderöl	481
Vetiver Bourbon Öl	487
Wacholderbeeröl	493
Wachssalbe (stabilisiert)	497
Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)	503
Wasser und wässrige Lösungen	509
Weißes Vaselineöl	519
Wintergreenöl	523
Ylang-Ylangöl	527
Zedernholzöl	531

Zimtöl (Ceylon)	537
Zirbelkieferöl	541
Zypressenöl	545
Anhang	551
Zusätzliche Kalibrierproben (<i>Typ A</i>)	551
Zusätzliche Validierproben (<i>Typ B</i>)	553
Zusätzliche Validierproben (<i>Typ C</i>)	555
Anforderungen an die Validierung	557
Konformität von <i>Apo-Ident</i> mit dem <i>Europäischen Arzneibuch</i>	558
Literatur	559
Index	561

Einleitung

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

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

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

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

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

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

Kontext dieses Dokuments

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

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

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

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

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

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

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

Kriterien für die Aufnahme von Substanzen

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

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

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

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

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

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

Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen

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

1. Sammeln der Referenzspektren (Kalibrierprobe)

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

2. Generieren der chemometrischen Modelle (Kalibrierung)

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

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

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

3. Zusammenstellen der Validierspektren (Validierproben)

Für die Validierung werden bereitgestellt:

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

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

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

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

4. Validierungsläufe und Freigabe

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

Besonderheiten einzelner Substanzklassen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Aussagekraft der Prüfung mit *Apo-Ident*

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

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

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

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

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

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

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

Fazit

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

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

Begriffserklärung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

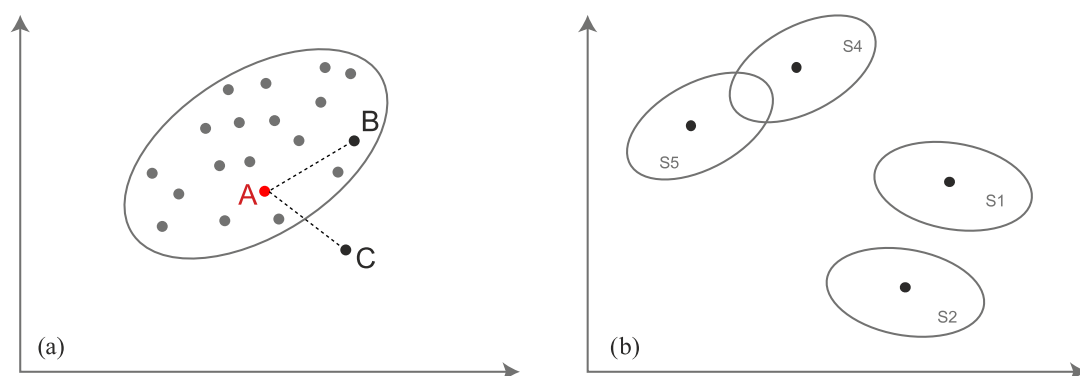


Abbildung 1: (a) Der *Mahalanobis-Abstand* von *A* zu *B* ist kleiner als von *A* zu *C*. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich. (b) Der *Mahalanobis-Abstand* zwischen den beiden Messserien *S4* und *S5* ist kleiner als zwischen *S1* und *S2*. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich.

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

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

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

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

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

Zusammenfassung

Zur Validierung der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* wurden insgesamt 49 973 Spektren von 3532 verschiedenen Chargen von insgesamt 208 Substanzen herangezogen.

Validierproben

Die Validierproben lassen sich in die folgenden Kategorien einteilen:

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

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

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

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

Substanzklasse	Substanzen	Chargen	Spektren
Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)	204	437	20 461

Aus Kategorie *B* wurden insgesamt 20 461 Spektren von 437 Chargen von 204 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

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

Substanzklasse	Substanzen	Chargen	Spektren
Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)	143	2768	5547

Aus Kategorie *C* wurden insgesamt 5547 Spektren von 2768 Chargen von 143 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

Ergebnis der Validierung

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

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	23 965	0	2 348 570
Typ B	0	16 055	1076	2 007 385
Typ C	0	5153	252	543 710

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,000 00 % (> 99,999 60 %)	100,000 00 % (> 99,960 40 %)
Typ B	100,000 00 % (> 99,999 44 %)	92,316 14 % (> 92,283 73 %)
Typ C	100,000 00 % (> 99,987 75 %)	92,850 59 % (> 92,194 96 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto 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	Alfason Basis Cresa[®]
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30723-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Alfason Basis Cresa[®]

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Alfason Basis Cresa [®]	4	1	30

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Alfason Basis Cresa*[®] wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

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

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

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Alfason Basis Cresa*[®].
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in 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
LEO Pharma GmbH	Alfason Basis Cresa [®]	17B27/75	33487	40
Astellas Pharma	Alfason Basis Cresa [®]	16D35/77	32840	40

- 20 381 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 52 Spektren von 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 31 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Alfason Basis Cresa*[®].
- 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
A.H.D.	Alfason Basis Cresa [®]	12/05/75	1
AHD	Alfason Basis Cresa [®]	13A18/76	1
anzag	Alfason Basis Cresa [®]	18I13/76	2
Astellas	Alfason Basis Cresa [®]	13A16/76	1
Astellas	Alfason Basis Cresa [®]	14c32-78	1
Astellas	Alfason Basis Cresa [®]	14J02/77	1
ASTellas	Alfason Basis Cresa [®]	14J02/77	1
Astellas / Anzag	Alfason Basis Cresa [®]	15J3/79	1
Astellas / Noweda	Alfason Basis Cresa [®]	14J02/77	1
Astellas / Noweda	Alfason Basis Cresa [®]	15D11/79	2
Astellas / Noweda	Alfason Basis Cresa [®]	15D1179	1
Astellas / Noweda	Alfason Basis Cresa [®]	15J35/76	1
Astellas Pharma	Alfason Basis Cresa [®]	13K15/75	2
Astellas Pharma	Alfason Basis Cresa [®]	14C32/78	1
Astellas Pharma	Alfason Basis Cresa [®]	14J02/77	2
Astellas Pharma	Alfason Basis Cresa [®]	15D11/79	3
Astellas Pharma	Alfason Basis Cresa [®]	15H06/80	1
Astellas Pharma	Alfason Basis Cresa [®]	16A06/76	1
Astellas Pharma GmbH/ A...	Alfason Basis Cresa [®]	16D35/77	1
Astellas Pharma/Noweda	Alfason Basis Cresa [®]	15J38/79	1
Astellas/Gehe	Alfason Basis Cresa [®]	16G03/75	1
Caelo	Alfason Basis Cresa [®]	15J35/75	1
Caelo	Alfason Basis Cresa [®]	17EB/75	1
Caeo/Noweda	Alfason Basis Cresa [®]	15H06/80	1
devesa/Phönix	Alfason Basis Cresa [®]	17F08/76	2
Ichtyol/Phönix	Alfason Basis Cresa [®]	13E08/75	1
Lamotte/ Noweda	Alfason Basis Cresa [®]	16A06/76	2
LEO Pharma / Alliance H...	Alfason Basis Cresa [®]	17F20/76	1
Leo Pharma/Gehe	Alfason Basis Cresa [®]	18A29/75	1
Leo/ Phönix	Alfason Basis Cresa [®]	17F46/76	2
Leo/Alliance	Alfason Basis Cresa [®]	18D20/75	2
LEO/Alliance Healthcare	Alfason Basis Cresa [®]	18D19/76	1
Leo/Gehe	Alfason Basis Cresa [®]	17C17/76	1
Leo/Gehe	Alfason Basis Cresa [®]	17F44/76	1
Leo/Gehe	Alfason Basis Cresa [®]	18J36/75	1
Leo/Phönix	Alfason Basis Cresa [®]	18A29/75	1
Leopharm/Alliance hc	Alfason Basis Cresa [®]	18D20/75	2
Noweda-Astella	Alfason Basis Cresa [®]	15A01/79	1
Sanacorp	Alfason Basis Cresa [®]	12F23/76	1
Sanacorp	Alfason Basis Cresa [®]	13A16/76	1
Sanacorp	Alfason Basis Cresa [®]	13E08/75	1

- 5495 Spektren von 489 *Apo-Ident*-Kunden aus 2687 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Alfason Basis Cresa*[®] mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Alfason Basis Cresa*[®] geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	194	0	23 771
Typ B	0	80	0	20 381
Typ C	0	52	0	5495

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9599 %)	100,0000 % (> 96,9072 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7733 %)	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 *Alfason Basis Cresa*[®] in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Alfason [®] Repair	14,57	—
Linola [®] H Fett N	17,45	—
Linola [®] Fett Creme	18,13	—
Neribas [®] Salbe	25,56	—
Asche Basis [®] Salbe	33,30	—
Dermatop [®] Basissalbe	36,23	—
Bepanthen [®] Wund- und Heilsalbe	40,11	—
Excipial [®] Lipocreme	77,42	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30723	30723	0,00	20,63
31071	31071	0,00	19,07
32064	32064	0,00	24,18
32815	32815	0,00	17,44

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	Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant® Kindercreme
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30970-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

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

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Allergika Nachtkerzenölcreme 20%	3	2	0
Dermifant® Kindercreme	3	2	7

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant® Kindercreme* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Allergika	Allergika Nachtk...	1504021	31725	60	entfällt
Allergika	Allergika Nachtk...	1511051	31871	60	entfällt
Allergika	Allergika Nachtk...	1609043	33486	40	entfällt
Allergika	Dermifant® Kinde...	1210082	30970	80	entfällt
Allergika	Dermifant® Kinde...	1303033	31062	40	entfällt
Allergika	Dermifant® Kinde...	1705043	33639	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

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

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

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant® Kindercreme*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 20 301 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 202 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

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

- 5534 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2710 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	23 645
Typ B	0	160	0	20 301
Typ C	0	13	0	5534

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9598 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9441 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7774 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant® Kindercreme* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Excipial® U Lipolotio	13,99	—
Lipoderm® Lotion	21,50	—
DMS®-Basiscreme High Classic	21,72	—
Lipolotio urea 5% F Körperlotion	23,81	—
DMS®-Basiscreme High Classic Plus	26,87	—
Abitima® clinic Körpercreme	30,53	—
Dermatest Basis Salbe	32,18	—
Neuroderm® Pflegecreme Lipo	37,05	—
Excipial® U10 Lipolotio	39,18	—
Eucerinum W/O-Grundlage	42,27	—
Neuroderm® Pflegecreme	44,15	—
DMS®-Basiscreme Classic	48,34	—
Hans Karrer Lipocreme MikroSilber	49,65	—
Fabitol® Basis Creme	64,12	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant® Kindercreme* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33639	33639	0,00	18,64
31725	31725	0,00	19,46
31871	31871	0,00	17,85
33486	33486	0,00	18,19
31062	31062	0,00	21,48
30970	30970	0,00	17,75

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 **alpha-Bisabolol (Racemat) mind. 85%**
Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **31464-2020-03-11**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

alpha-Bisabolol (Racemat) mind. 85%

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe 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-Bisabolol (Racemat) mind. 85%	1	3	5

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *alpha-Bisabolol (Racemat)* mind. 85% wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *alpha-Bisabolol (Racemat)* mind. 85% sind folgende Proben eingegangen:

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

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

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

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *alpha-Bisabolol (Racemat)* mind. 85%.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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	alpha-Bisabolol (Racemat) mi...	16271902	32782	40
Caelo	alpha-Bisabolol (Racemat) mi...	17065801	33417	40
Caelo	alpha-Bisabolol (Racemat) mi...	180585	34227	40

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

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

- 5 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *alpha-Bisabolol (Racemat)* mind. 85%.
- 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	alpha-Bisabolol (Racemat) mi...	14322713	1
Caelo	alpha-Bisabolol (Racemat) mi...	18306002	1
Caelo	alpha-Bisabolol (Racemat) mi...	18306001	1
Caelo	alpha-Bisabolol (Racemat) mi...	18058504	1
Caelo	alpha-Bisabolol (Racemat) mi...	18058506	1

- 5542 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2713 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *alpha-Bisabolol (Racemat)* mind. 85% mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *alpha-Bisabolol (Racemat)* mind. 85% geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	23 845
Typ B	0	120	0	20 341
Typ C	0	5	0	5542

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9601 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9441 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7861 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Ist die 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-Bisabolol (Racemat) mind. 85%* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Citronellöl	49,84	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *alpha-Bisabolol (Racemat) mind. 85%* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31464	31464	0,00	51,38
31465	31465	0,00	51,23

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	Angelikawurzelöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30535-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

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

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Angelikawurzelöl	4	2	8

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

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

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

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

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

- 20 381 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 8 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Angelikawurzelöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Angelikawurzelöl	11352706	1
Caelo	Angelikawurzelöl	11352704	1
Taoasis	Angelikawurzelöl	33019-110236BAG904	1
Taoasis	Angelikawurzelöl	4053-117762	1
Taoasis	Angelikawurzelöl	3629209-126289	1
Taoasis	Angelikawurzelöl	32229229-1384	1
Taoasis	Angelikawurzelöl	129271	1
Taoasis	Angelikawurzelöl	1049239-3525	1

- 5539 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2710 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	23 745
Typ B	0	80	0	20 381
Typ C	0	6	2	5539

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9599 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7808 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Weihrauchöl	26,85	—
Zirbelkieferöl	30,21	—
Majoranöl	31,37	—
Weißtannenöl	38,01	—
Fichtennadelöl	39,70	—
Cistrosenöl	41,45	—
Campheröl	43,49	—
Latschenkiefernöl	44,89	—
Kreuzkümmelöl	44,99	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30964	30964	0,00	30,59
31682	31682	0,00	26,85
31780	31780	0,00	31,91
32068	32068	0,00	27,03

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

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Anisöl Bio
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30670-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

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

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Anisöl Bio	2	3	22

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

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

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

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Anisöl Bio*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

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

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

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

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

- 5518 Spektren von 488 *Apo-Ident*-Kunden aus 2694 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Anisöl Bio* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	23 825
Typ B	0	134	26	20 261
Typ C	0	26	3	5518

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9600 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9444 %)	83,7500 % (> 81,8750 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7744 %)	89,6552 % (> 79,3103 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Anisöl Bio* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fenchelöl	44,16	—
Basilikumöl	87,03	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31681	31681	0,00	44,16
32794	32794	0,00	46,14
32935	32935	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	Arganöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	32168-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Arganöl; Oleum Arganiae

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Arganöl	2	2	0

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

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

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

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Arganöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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	Arganöl	162759	32679	40
Caelo	Arganöl	190980	34461	40
Caelo	Arganöl	16035101	32306	40

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

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Arganöl*.
- 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.
- 5547 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2718 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	100	0	23 865
Typ B	0	120	0	20 341
Typ C	0	0	0	5547

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9602 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9441 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7982 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Balm Bio Nature	10,76	–
Excipial [®] Mandelölsalbe	24,95	–
Wachssalbe (stabilisiert)	59,28	–

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
32168	32168	0,00	17,86
32571	32571	0,00	14,42

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	Balm Bio Nature
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	31645-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Balm Bio Nature; Basis Balm

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Balm Bio Nature	3	2	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Balm Bio Nature* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

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

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

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Balm Bio Nature*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 20 381 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

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

- 5535 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2717 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	23 765
Typ B	0	80	0	20 381
Typ C	0	12	0	5535

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9599 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7779 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Balm Bio Nature* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Excipial® Mandelölsalbe	10,84	–
Arganöl	14,03	–
Wachssalbe (stabilisiert)	43,14	–
Salicyl-Vaseline 10%	52,55	–

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
32994	32994	0,00	10,84
34115	34115	0,00	19,90
31645	31645	0,00	16,14
31724	31724	0,00	20,13

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bananen-Aroma**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 31105-2020-03-11
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Bananen-Aroma

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Bananen-Aroma	3	1	5

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

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

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

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bananen-Aroma*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in 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	Bananen-Aroma	16089305	33496	40
Caelo	Bananen-Aroma	16089305	33608	40

- 20381 Spektren aus insgesamt 436 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 7 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bananen-Aroma*.
- 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	Bananen-Aroma	14353707	1
Caelo	Bananen-Aroma	14353709	1
Caelo	Bananen-Aroma	16089304	2
Caelo	Bananen-Aroma	17189001	1
Caelo	Bananen-Aroma	16089305	1
Caelo	Bananen-Aroma	12302509	1

- 5540 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2712 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	23 825
Typ B	0	80	0	20 381
Typ C	0	7	0	5540

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9600 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7821 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Bananen-Aroma* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Nicotin	116,12	–

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31105	31105	0,00	173,51
31606	31606	0,00	172,73
33687	33687	0,00	171,41

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	Basilikumöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30751-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Basilikumöl; Ocimum basilicum oleum; Oleum ocimum basilicum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Basilikumöl	2	2	0

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

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

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

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Basilikumöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 20 341 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Basilikumöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5547 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2718 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	100	0	23 865
Typ B	0	120	0	20 341
Typ C	0	0	0	5547

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9602 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9441 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7982 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Anisöl Bio	85,96	–

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31755	31755	0,00	146,57
33725	33725	0,00	162,83

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	Beifußöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30842-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Beifußöl; Oleum artemisia vulgaris

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Beifußöl	2	3	1

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

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

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

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Beifußöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 20 261 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Beifußöl*.
- 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	Beifußöl	79363	1

- 5546 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2717 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	100	0	23 865
Typ B	0	51	149	20 261
Typ C	0	0	1	5546

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9602 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9441 %)	25,5000 % (> 24,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8428 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Thuja (etherisches Öl)	57,54	–

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
34209	34209	0,00	85,35
31637	31637	0,00	69,24

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 **Benzoe Siamöl 20%**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 30456-2020-03-11
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Benzoe Siamöl 20%; Oleum styrax tonkinensis

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Benzoe Siamöl 20%	5	1	13

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Benzoe Siamöl 20%* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

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

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

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzoe Siamöl 20%*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in 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
Taoasis	Benzoe Siamöl 20%	2010-836	33724	40
Taoasis	Benzoe Siamöl 20%	63287-126233	33028	40

- 20381 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

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

- 5531 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2703 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	23745
Typ B	0	67	13	20381
Typ C	0	15	1	5531

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9599 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	83,7500 % (> 80,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7764 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Benzoe Siamöl 20%* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Spanischhopfenöl	91,70	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Benzoe Siamöl 20%* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
33855	33855	0,00	99,23
31256	31256	0,00	91,99
31843	31843	0,00	91,70
32974	32974	0,00	96,83
33944	33944	0,00	101,31

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	Bepanthen® Wund- und Heilsalbe
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	31048-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Bepanthen® Wund- und Heilsalbe

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Bepanthen® Wund- und Heilsalbe	3	2	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Bepanthen® Wund- und Heilsalbe* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

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

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

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bepanthen® Wund- und Heilsalbe*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 20381 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

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

- 5545 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2716 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	23 825
Typ B	0	80	0	20 381
Typ C	0	2	0	5545

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9600 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8074 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Bepanthen® Wund- und Heilsalbe* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Asche Basis® Salbe	14,13	—
Neribas® Salbe	19,92	—
Alfason Basis Cresa®	35,88	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31048	31048	0,00	31,67
31758	31758	0,00	34,77
33613	33613	0,00	35,02

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	Bergamottöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30307-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Bergamottöl; Bergamotte; Oleum bergamottae; Oleum citrus bergamia

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Bergamottöl	2	2	16

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

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

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

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

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

- 20381 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

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

- 5530 Spektren von 489 *Apo-Ident*-Kunden aus 2702 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	23785
Typ B	0	80	0	20381
Typ C	0	13	4	5530

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9599 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7761 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Kamille, blau (etherisches Öl)	25,65	—
Spearmintöl	36,10	—
Latschenkiefernöl	55,75	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31641	31641	0,00	34,06
31760	31760	0,00	32,10
31784	31784	0,00	30,16

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	Bergbohnenkrautöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	33820-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Bergbohnenkrautöl

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Bergbohnenkrautöl	2	1	0

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

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

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

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bergbohnenkrautöl*.
- 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
Taoasis	Bergbohnenkrautöl	1742-3729	34281	40

- 20 421 Spektren aus insgesamt 436 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren

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

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bergbohnenkrautöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5547 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2718 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	23 885
Typ B	0	40	0	20 421
Typ C	0	0	0	5547

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7982 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Thymianöl, rot	25,17	–
Spanischhopfenöl	41,84	–

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33820	33820	0,00	27,86
33821	33821	0,00	25,17

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	Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30966-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

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

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Cajeput (etherisches Öl)	4	1	29
Eucalyptusöl	4	4	34
Niaouliöl	5	1	6
Rosmarinöl	4	1	16

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Cajeput* / *Eucalyptusöl* / *Niaouliöl* / *Rosmarinöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Primavera	Cajeput (etheris...	00012A27	34401	40	entfällt
Taoasis	Cajeput (etheris...	130829-112094BAG90451	31136	40	entfällt
Taoasis	Cajeput (etheris...	1662-124326	32173	40	entfällt
Taoasis	Cajeput (etheris...	1724-127033	33657	40	entfällt
Primavera	Eucalyptusöl	00178A27	34374	40	entfällt
Taoasis	Eucalyptusöl	527885-109705A	30966	40	entfällt
Taoasis	Eucalyptusöl	7271001-121014	31694	60	entfällt
Taoasis	Eucalyptusöl	043127A-125381	32903	40	entfällt
Caelo	Niaouliöl	13099606	31420	60	AR-14-FG-012561-01
Primavera	Niaouliöl	00410K26	34380	40	entfällt
Taoasis	Niaouliöl	34167-116962	31548	60	entfällt
Taoasis	Niaouliöl	40428-124242	32174	40	entfällt
Taoasis	Niaouliöl	1500450-125771	32970	40	entfällt
Taoasis	Rosmarinöl	3231031-117639	31551	60	entfällt
Taoasis	Rosmarinöl	1921019-120666	31691	60	entfällt
Taoasis	Rosmarinöl	1862-126630	32933	40	entfällt
Taoasis	Rosmarinöl	2150-2819	34104	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

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

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

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

- 400 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cajeput* / *Eucalyptusöl* / *Niaouliöl* / *Rosmarinöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	2216-2921	34114	40
Primavera	Eucalyptusöl	00650K25	33808	40
Primavera	Eucalyptusöl	00256A26	33955	40
Primavera	Eucalyptusöl	00710C26	34172	40
Taoasis	Eucalyptusöl	41192-129138	33621	40
Taoasis	Niaouliöl	1500450-1985	34040	40
Taoasis	Rosmarinöl	1614-125089	32802	40
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	1724-127033	33022	40
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	1724-127033	33023	40
Taoasis	Niaouliöl	1500450-125771	32971	40

- 20 061 Spektren aus insgesamt 428 Chargen von 200 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Aurica	Cajeput (etherisches Öl)	11024710	1
Bombastus	Cajeput (etherisches Öl)	18001011	1
PVL	Cajeput (etherisches Öl)	150712	1
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	24077-106468	1
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	L201323018-113057	1
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	130829-113045	1
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	131010-115487	2
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	131010-117241	2
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	661027-117257	2
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	131010-117257	1
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	6781012-119058	1
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	661027-118368	1
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	1301-121889	1
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	1301-32758	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	1518-122790	1
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	1518-122691	1
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	1662-124870	1
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	1724-125910	1
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	1724-126425	1
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	1724-127010	2
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	1724-127654	1
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	1724-129091	1
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	1989-955	3
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	1989-1032	2
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	1989-956	1
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	2490-5372	2
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	2490-4102	2
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	2490-6100	1
TAOASIS GmbH D-32758 De...	Cajeput (etherisches Öl)	1989-2818	1
Taoasis/Sanacorp	Cajeput (etherisches Öl)	L201323018-113057	1
Bombastus	Eucalyptusöl	289701	1
Bombastus	Eucalyptusöl	297737	1
Bombastus	Eucalyptusöl	303336	1
Bombastus	Eucalyptusöl	305628	1
Bombastus	Eucalyptusöl	303327	1
Caelo	Eucalyptusöl	13106407LOT	1
Caelo	Eucalyptusöl	11324112	1
Caelo	Eucalyptusöl	300881	1
Caelo	Eucalyptusöl	15063309	1
Caelo	Eucalyptusöl	15400217	1
Caelo	Eucalyptusöl	15400202	3
Caelo	Eucalyptusöl	16351301	1
Caelo	Eucalyptusöl	14039603	1
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Eucalyptusöl	15063312	1
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Eucalyptusöl	15400203	1
Euro OTC	Eucalyptusöl	1412030-01	1
Bombastus	Eucalyptusöl	305608	1
Kögl	Eucalyptusöl	397311160117	1
Caelo	Eucalyptusöl	15400203	1
Caelo	Eucalyptusöl	16351312	1
Taoasis	Eucalyptusöl	130205-111868	1
Taoasis	Eucalyptusöl	33364-110871	1
Taoasis	Eucalyptusöl	543495-112704	1
Taoasis	Eucalyptusöl	43703-122178	1
Taoasis	Eucalyptusöl	43703-122404	1
Taoasis	Eucalyptusöl	52046-124692	2
Taoasis	Eucalyptusöl	67253-127038	2
Taoasis	Eucalyptusöl	75793-129093	2
Taoasis	Eucalyptusöl	79948-858	1
Taoasis	Eucalyptusöl	82675-1874	1
Taoasis	Eucalyptusöl	91092-3355	2
Taoasis	Eucalyptusöl	98837-4013	1
Taoasis	Eucalyptusöl	98937-4013	1
Taoasis	Eucalyptusöl	98937-5299	2
Taoasis	Eucalyptusöl	107371-6271	1
Bauer	Niaouliöl	6558611608	1
Taoasis	Niaouliöl	22553-120413	1
Taoasis	Niaouliöl	22553-120482	1
Taoasis	Niaouliöl	22553-121510	1
Taoasis	Niaouliöl	40428-123092	1
Taoasis	Niaouliöl	40428-128260	4
Bombastus	Rosmarinöl	301449	2
Caelo	Rosmarinöl	15442017	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Rosmarinöl	16276905	1
Caelo	Rosmarinöl	16276903	1
Caelo	Rosmarinöl	306506	1
Taoasis	Rosmarinöl	26057-119164	1
Taoasis	Rosmarinöl	1526-123355	1
Taoasis	Rosmarinöl	26057-122996	1
Taoasis	Rosmarinöl	1526-125088	1
Taoasis	Rosmarinöl	1614-125089	12
Taoasis	Rosmarinöl	1862-127716	1
Taoasis	Rosmarinöl	1862-128861	1
Taoasis	Rosmarinöl	1972-773	2
Taoasis	Rosmarinöl	1972-2523	2
Taoasis	Rosmarinöl	2331-2821	2
Taoasis	Rosmarinöl	2331-6428	1
Taoasis	Cajeput (etherisches Öl)	1724-127033	1
Taoasis	Niaouliöl	1500450-125771	1

- 5423 Spektren von 488 *Apo-Ident*-Kunden aus 2631 Chargen von 139 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	780	0	23 185
Typ B	0	400	0	20 061
Typ C	0	123	1	5423

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9597 %)	100,0000 % (> 99,2308 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9440 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7725 %)	99,1935 % (> 96,7742 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cajeput* / *Eucalyptusöl* / *Niaouliöl* / *Rosmarinöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Rosmarin Campheröl	11,19	—
Cistrosenöl	25,94	—
Ravensara (etherisches Öl)	28,83	—
Ysopöl	28,92	—
Myrtenöl	31,64	—
Majoranöl	39,82	—
Vetiver Bourbon Öl	42,59	—
Salbeiöl	47,23	—
Angelikawurzelöl	47,35	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31691	31691	0,00	16,68
31551	31551	0,00	21,47
34104	34104	0,00	23,55
32174	32174	0,00	39,95
32173	32173	0,00	65,74
33657	33657	0,00	67,42
30966	30966	0,00	38,27
34374	34374	0,00	33,97
31420	31420	0,00	28,92
31694	31694	0,00	35,89
32903	32903	0,00	30,69
32970	32970	0,00	45,83
32933	32933	0,00	29,27
31548	31548	0,00	50,27
34380	34380	0,00	45,30
31136	31136	0,00	56,99
34401	34401	0,00	61,43

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	Campheröl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	33826-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Campheröl; Kampferöl

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Campheröl	2	1	0

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

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

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

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Campheröl*.
- 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
Taoasis	Campheröl	78793-2563	34039	40

- 20 421 Spektren aus insgesamt 436 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren

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

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Campheröl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5547 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2718 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	23 885
Typ B	0	40	0	20 421
Typ C	0	0	0	5547

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7982 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Angelikawurzelöl	22,57	—
Majoranöl	25,11	—
Ysopöl	32,41	—
Cistrosenöl	38,35	—
Kreuzkümmelöl	41,10	—
Weißtannenöl	41,58	—
Zirbelkieferöl	41,77	—
Zypressenöl	43,61	—
Fichtennadelöl	48,35	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33826	33826	0,00	31,09
33827	33827	0,00	30,62

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	Cardamom (etherisches Öl)
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	33813-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cardamom (etherisches Öl)

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Cardamom (etherisches Öl)	2	1	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Cardamom (etherisches Öl)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

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

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

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cardamom (etherisches Öl)*.
- 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
Primavera	Cardamom (etherisches Öl)	00498H26	34291	40

- 20 421 Spektren aus insgesamt 436 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren

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

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cardamom (etherisches Öl)*.
- 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.
- 5547 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2718 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	23 885
Typ B	0	40	0	20 421
Typ C	0	0	0	5547

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7982 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cardamom (etherisches Öl)* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cistrosenöl	30,52	—
Vetiver Bourbon Öl	42,06	—
Manukaöl	44,92	—
Salbeiöl	46,59	—
Kamillenöl, röm.	47,21	—
Kreuzkümmelöl	52,43	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33813	33813	0,00	46,62
33961	33961	0,00	46,59

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	Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Peti
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30961-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

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

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Cistrosenöl	4	2	2
Lavendelöl	4	4	36

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Muskatellersalbeiöl	3	3	6
Myrtenöl	3	2	0
Petitgrainöl	3	2	0
Ysopöl	4	2	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Cistrosenöl* / *Lavendelöl* / *Muskatellersalbeiöl* / *Myrtenöl* / *Petitgrainöl* / *Ysopöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 980 Spektren von 21 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cistrosenöl* / *Lavendelöl* / *Muskatellersalbeiöl* / *Myrtenöl* / *Petitgrainöl* / *Ysopöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 21 verschiedenen Chargen.

- 22 985 Spektren aus insgesamt 469 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 720 Spektren von 18 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 19 741 Spektren aus insgesamt 420 Chargen von 198 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 79 Spektren von 25 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 45 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Cistrosenöl	1510-1171	1
Taoasis	Cistrosenöl	2345-2578	2
Bergland	Lavendelöl	K502790	1
Bombastus	Lavendelöl	300666	1
Bombastus	Lavendelöl	19001102	1
Bombastus	Lavendelöl	80311204	1
Caelo	Lavendelöl	15278105	1
Caelo	Lavendelöl	17132711	4
Caelo	Lavendelöl	16292214	1
Caelo	Lavendelöl	16292216	1
Caelo	Lavendelöl	18128202	1
Caelo	Lavendelöl	18128203	1
Caelo	Lavendelöl	1010548	2
Cordes/Noweda	Lavendelöl	16023002	1
Fagron	Lavendelöl	17G20-B07-342691	1
Bombastus	Lavendelöl	305279	1
Bombastus	Lavendelöl	303303	1
Primavera/Noweda	Lavendelöl	378E25	1
Primavera/Phoenix	Lavendelöl	326C26	1
Taoasis	Lavendelöl	34/151/16	1
Taoasis	Lavendelöl	4651010	1
Taoasis	Lavendelöl	22015-125927	2
Taoasis	Lavendelöl	2/2015-125808I09	12
Taoasis	Lavendelöl	22015-126998	3
Taoasis	Lavendelöl	22015-128587	1
Taoasis	Lavendelöl	22015-508	5
Taoasis	Lavendelöl	2015-2394	3
Taoasis	Lavendelöl	16082301/2016-2908	1
Taoasis	Lavendelöl	16082301/2016/2908	1
Taoasis	Lavendelöl	16082301/2016-2909	4
Taoasis	Lavendelöl	106082301/2016-2909	1
Taoasis	Lavendelöl	96336-5473	2
Taoasis	Lavendelöl	170124022016-5298	1
Taoasis	Lavendelöl	160802301/2016-1909	1
Taoasis	Lavendelöl	170001022016-5298	1
Taoasis	Lavendelöl	S05-18-6464	3
Taoasis	Lavendelöl	109744-6805	1
Taoasis/Noweda	Lavendelöl	16716-126380/11	1
Taoasis	Muskatellersalbeiöl	487962-106655	1
Taoasis	Muskatellersalbeiöl	2098-119159	1
Taoasis	Muskatellersalbeiöl	10140-146	1
Taoasis	Muskatellersalbeiöl	1700-125289	2
Taoasis	Muskatellersalbeiöl	13304-5798	2
Taoasis	Muskatellersalbeiöl	13304-6656	1
Taoasis	Ysopöl	31095-105392	1
Taoasis	Muskatellersalbeiöl	2098-115222	1

- 5468 Spektren von 484 *Apo-Ident*-Kunden aus 2672 Chargen von 139 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	980	0	22 985
Typ B	0	710	10	19 740
Typ C	0	79	0	5468

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9597 %)	100,0000 % (> 99,3878 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	98,6111 % (> 98,1944 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7729 %)	100,0000 % (> 92,4051 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ravensara (etherisches Öl)	20,15	—
Neroliöl	28,93	—
Melisse 30 % (etherisches Öl)	30,17	—
Majoranöl	31,22	—
Zedernholzöl	31,28	—
Zypressenöl	31,73	—
Angelikawurzelöl	32,18	—
Rosmarin Campheröl	34,75	—
Thymianöl, weiss	37,94	—
Salbeiöl	39,16	—
Vetiver Bourbon Öl	39,40	—
Schafgarbenöl	41,49	—
Ingweröl	44,04	—
Niaouliöl	45,75	—
Korianderöl	46,59	—
Ylang-Ylangöl	50,75	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
30962	30962	0,00	65,79
31756	31756	0,00	72,90
34367	34367	0,00	78,65
31852	31852	0,00	33,98
33804	33804	0,00	72,01
32980	32980	0,00	20,15
33797	33797	0,00	34,57
33957	33957	0,00	35,96
31649	31649	0,00	41,49
31850	31850	0,00	39,91
31669	31669	0,00	50,75
31782	31782	0,00	42,03
33033	33033	0,00	52,21
31778	31778	0,00	72,10
33024	33024	0,00	62,21
33830	33830	0,00	44,40
33760	33760	0,00	38,89
33816	33816	0,00	31,28
34294	34294	0,00	32,43
34395	34395	0,00	33,26
30961	30961	0,00	51,87

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Citronellöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	31550-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Citronellöl; Citronellaöl; Melissenöl, indisch; Oleum cymbopogon winterianus

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Citronellöl	4	2	3

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

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

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

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

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

- 20 381 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

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

- 5544 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2715 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	23 765
Typ B	0	80	0	20 381
Typ C	0	3	0	5544

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9599 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7956 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Rosen-Geranie-Öl Bio	30,41	—
alpha-Bisabolol (Racemat) mind. 85%	41,12	—
Palmarosaöl Bio	42,44	—
Lemongrasöl	43,15	—
Majoranöl	47,13	—
Teebaumöl	48,39	—
Karottensamenöl	54,92	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
31550	31550	0,00	35,22
31840	31840	0,00	39,09
33728	33728	0,00	34,72
34409	34409	0,00	39,37

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	Citronenöl /Limettenöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	31544-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

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

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Citronenöl	3	2	31
Limettenöl	4	1	3

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Citronenöl	D04LI14M-117513	31558	60	entfällt
Taoasis	Citronenöl	3681027-122724	31838	60	entfällt
Taoasis	Citronenöl	127939-ITJ04	33611	40	entfällt
Primavera	Limettenöl	00182A27	34393	80	entfällt
Taoasis	Limettenöl	059-117571	31544	60	entfällt
Taoasis	Limettenöl	15506-1458	33874	40	entfällt
Taoasis	Limettenöl	15506-1762	33942	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

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

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

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citronenöl /Limettenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 20 201 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 202 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 43 Spektren von 36 *Apo-Ident*-Kunden aus 35 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Citronenöl /Limettenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 34 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
bergland	Citronenöl	K703167	1
Bergland	Citronenöl	K603901	1
Bombastus	Citronenöl	302311	1
Bombastus	Citronenöl	301912	1
Bombastus	Citronenöl	18006427	1
Bombastus	Citronenöl	304030	1
Bombastus	Citronenöl	15F29-B04-325354	1
Bombastus	Citronenöl	12268005-1-0	1
Bombastus	Citronenöl	19003199	1
Caelo	Citronenöl	16028719	2
Caelo	Citronenöl	16275202	1
Caelo	Citronenöl	16275216	2
Caelo	Citronenöl	16028702	3
Caelo	Citronenöl	91(18092216)	1
Caelo	Citronenöl	14365212	2
Caelo	Citronenöl	15182703	2
Caelo	Citronenöl	14385201	1
Caelo	Citronenöl	W373	1
Fagron	Citronenöl	14H06-B02-308273	1
Fagron	Citronenöl	13K14-B03-294704	1
Fagron	Citronenöl	14H06-B02-299949	1
Fagron	Citronenöl	15F29-804	1
Fagron	Citronenöl	15f29-b04-325354	1
Fagron	Citronenöl	17B14-B04-334835	1
Fagron	Citronenöl	15F29-B04	1
Fagron	Citronenöl	15F29-B04-322985	1
Kögl	Citronenöl	182006163916	1
Caelo	Citronenöl	18092202	1
Fagron	Citronenöl	17B14B04341736	1
Sanacorp	Citronenöl	15182703	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Citronenöl	3681003-124333	1
Taoasis	Citronenöl	E160576-127218	1
Taoasis	Citronenöl	W160567-127218	1
Taoasis	Limettenöl	867-124956	2
Taoasis	Limettenöl	867-127657	1
Taoasis/Sanaorp	Limettenöl	867_124704I05	1

- 5504 Spektren von 486 *Apo-Ident*-Kunden aus 2683 Chargen von 141 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	380	0	23 585
Typ B	0	239	21	20 201
Typ C	0	42	1	5504

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9598 %)	100,0000 % (> 98,4211 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9440 %)	91,9231 % (> 90,7692 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7736 %)	97,6744 % (> 90,6977 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Citronenöl / Limettenöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mandarinenöl, grün	17,66	—
Grapefruitöl Bio	20,03	—
Orangenöl	33,06	—
Weißtannenöl	38,10	—
Teebaumöl	47,98	—
Blutorangenöl	56,77	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31558	31558	0,00	17,70
31838	31838	0,00	17,40
33611	33611	0,00	17,08
33874	33874	0,00	41,38
33942	33942	0,00	40,70
31544	31544	0,00	38,10
34393	34393	0,00	30,53

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	Contramarum-Aroma
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	31007-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Contramarum-Aroma

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Contramarum-Aroma	3	3	48

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

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

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

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Contramarum-Aroma*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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	Contramarum-Aroma	162671	32695	40
Caelo	Contramarum-Aroma	172230	33701	40
Caelo	Contramarum-Aroma	181067	34066	40

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

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

- 97 Spektren von 44 *Apo-Ident*-Kunden aus 49 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Contramarum-Aroma*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 48 Chargen, 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	Contramarum-Aroma	13141603	1
Caelo	Contramarum-Aroma	11378804	1
Caelo	Contramarum-Aroma	7071207	1
Caelo	Contramarum-Aroma	12201407	2
Caelo	Contramarum-Aroma	7091302	1
Caelo	Contramarum-Aroma	134111002	1
Caelo	Contramarum-Aroma	2041515	1
Caelo	Contramarum-Aroma	21051508	1
Caelo	Contramarum-Aroma	14320005	1
Caelo	Contramarum-Aroma	15113011	1
Caelo	Contramarum-Aroma	16083805	1
Caelo	Contramarum-Aroma	16083806	1
Caelo	Contramarum-Aroma	16267102	4
Caelo	Contramarum-Aroma	17223002	4
Caelo	Contramarum-Aroma	19121701	1
Caelo	Contramarum-Aroma	12051808	1
Caelo	Contramarum-Aroma	30081804	1
Caelo	Contramarum-Aroma	13141608	2
Caelo	Contramarum-Aroma	22(18106701)	1
Caelo	Contramarum-Aroma	23(19065401)	1
Caelo	Contramarum-Aroma	17223007	3
Caelo	Contramarum-Aroma	18106702	1
Caelo	Contramarum-Aroma	17223005	3
Caelo	Contramarum-Aroma	13411011	1
Caelo	Contramarum-Aroma	14320015	3
Caelo	Contramarum-Aroma	16083801	7
Caelo	Contramarum-Aroma	13141606	3
Caelo	Contramarum-Aroma	14320006	3
Caelo	Contramarum-Aroma	1315Q-03148	1
Caelo	Contramarum-Aroma	5315A-03148	1
Caelo	Contramarum-Aroma	17223004	3
Caelo	Contramarum-Aroma	19065401	5
Caelo	Contramarum-Aroma	21(17223001)	1
Caelo	Contramarum-Aroma	16267101	3
Caelo	Contramarum-Aroma	14320001	1
Caelo	Contramarum-Aroma	16083804	2
Caelo	Contramarum-Aroma	16267103	4
Caelo	Contramarum-Aroma	17223001	2
Caelo	Contramarum-Aroma	14320009	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Contramarum-Aroma	143200009	1
Caelo	Contramarum-Aroma	15113003	2
Caelo	Contramarum-Aroma	16083802	2
Caelo	Contramarum-Aroma	169267103	1
Caelo	Contramarum-Aroma	18106703	3
Caelo	Contramarum-Aroma	15113002	2
Fagron	Contramarum-Aroma	16083801	1
Fiebig	Contramarum-Aroma	11378810	1
Gehe	Contramarum-Aroma	12201404	1
Phoenix Goettin	Contramarum-Aroma	70401432001	1
VDL; 18.07.15; 6,56EUR	Contramarum-Aroma	14320005	1
VDL;02.01.15;6,42EUR	Contramarum-Aroma	14320001	1
Caelo	Contramarum-Aroma	13411007	4

- 5450 Spektren von 487 *Apo-Ident*-Kunden aus 2669 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	23 845
Typ B	0	117	3	20 341
Typ C	0	80	17	5450

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9601 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9441 %)	97,5000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7727 %)	82,4742 % (> 79,3814 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Contramarum-Aroma* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Himbeer-Aroma	41,37	—
Erdbeer-Aroma	110,01	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31007	31007	0,00	59,13
31289	31289	0,00	55,29
31398	31398	0,00	57,97

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	Dermatop[®] Basissalbe
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	31060-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Dermatop[®] Basissalbe

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Dermatop [®] Basissalbe	2	2	7

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dermatop[®] Basissalbe* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

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

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

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dermatop[®] Basissalbe*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 20381 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 10 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dermatop[®] Basissalbe*.
- 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	Dermatop [®] Basissalbe	5F080A	1
Sanacorp/Sanofi WE:22.0...	Dermatop [®] Basissalbe	5F086A	1
Sanofi	Dermatop [®] Basissalbe	9F178A	1
Sanofi - Noweda	Dermatop [®] Basissalbe	5F089A	1
Sanofi / Alliance Healt...	Dermatop [®] Basissalbe	6F094A	1
Sanofi / Gehe	Dermatop [®] Basissalbe	6F099A	1
Sanofi/Gehe	Dermatop [®] Basissalbe	5F078A	1
Sanofi/Kehr	Dermatop [®] Basissalbe	6F094A	1
Sanofi/Kehr	Dermatop [®] Basissalbe	6F099A	1
Sanofi-Aventis	Dermatop [®] Basissalbe	7F103A	1

- 5537 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2710 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	100	0	23 865
Typ B	0	80	0	20 381
Typ C	0	10	0	5537

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9602 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7790 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dermatop[®] Basissalbe* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Linola [®] H Fett N	19,18	—
Excipial [®] Lipocrema	20,61	—
Linola [®] Fett Creme	22,06	—
Alfason Basis Cresa [®]	28,09	—
Alfason [®] Repair	36,40	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31060	31060	0,00	21,43
31717	31717	0,00	24,75

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Dexeryl®
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	31512-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Dexeryl®

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Dexeryl®	3	2	4

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dexeryl*[®] wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

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

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

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dexeryl*[®].
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 20 381 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

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

- 5543 Spektren von 489 *Apo-Ident*-Kunden aus 2714 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	23 805
Typ B	0	80	0	20 381
Typ C	0	4	0	5543

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9600 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7897 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dexeryl®* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Neuroderm® Pflegecreme	16,46	—
Neuroderm® Pflege Lotio	19,62	—
Basiscreme Taoasis	20,49	—
Excipial® U10 Lipolotio	22,83	—
Hans Karrer Lipolotion MikroSilber	27,68	—
Dimeticon-Salbe 10% SR	30,15	—
Eucerinum O/W-Grundlage	30,35	—
Neribas® Creme	32,46	—
Abitima® clinic Körpercreme	32,47	—
Asche Basis® Lotio	32,60	—
DMS®-Basiscreme High Classic Plus	35,46	—
DMS®-Basiscreme High Classic	35,55	—
Abitima® clinic Gesichtscreme	37,05	—
La Roche-Posay Toleriane	37,34	—
Fabitol® Basis Creme	38,09	—
DMS®-Basiscreme Classic	39,97	—
Eucerinum W/O-Grundlage	41,94	—
Asche Basis® Creme	42,21	—
Hans Karrer Lipocreme MikroSilber	44,23	—
Linola® Hautmilch	44,73	—
Optiderm® Lotion	45,09	—
Allergika® – Basiscreme	48,70	—
Excipial® U Lipolotio	51,20	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33635	33635	0,00	24,63
31512	31512	0,00	20,45
31630	31630	0,00	27,65

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	Dichloressigsäure
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30417-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Dichloressigsäure; Acidum dichloraceticum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Dichloressigsäure	3	1	0

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

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

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

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dichloressigsäure*.
- 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
Merck	Dichloressigsäure	S7209241824	34185	40

- 20 421 Spektren aus insgesamt 436 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dichloressigsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5547 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2718 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	23 825
Typ B	0	10	30	20 421
Typ C	0	0	0	5547

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9600 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	25,0000 % (> 17,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7982 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Nicotin	161,70	–

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33794	33794	0,00	222,17
31642	31642	0,00	212,87
32750	32750	0,00	205,45

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	Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm[®] Lotion
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	31243-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

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

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Dimeticon-Salbe 10% SR	3	1	22
Optiderm [®] Lotion	3	1	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm® Lotion* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
apomix	Dimeticon-Salbe ...	08B041213	31243	30	entfällt
apomix	Dimeticon-Salbe ...	10A181214	31638	60	entfällt
apomix	Dimeticon-Salbe ...	11A271216	33041	40	entfällt
Almirall	Optiderm® Lotion	341431	31266	40	entfällt
Almirall	Optiderm® Lotion	511951	31759	60	entfällt
Almirall	Optiderm® Lotion	706961	33268	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

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

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

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm® Lotion*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
apomix	Dimeticon-Salbe 10% SR	10A021117	33870	40
Almirall	Optiderm [®] Lotion	633771	32757	20
Almirall	Optiderm [®] Lotion	706961	33267	40

- 20 361 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 202 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 27 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 24 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm[®] Lotion*.
- 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
Apomix	Dimeticon-Salbe 10% SR	3B180214	1
Apomix	Dimeticon-Salbe 10% SR	3A220316	1
Apomix	Dimeticon-Salbe 10% SR	2B150317	1
Apomix	Dimeticon-Salbe 10% SR	11a271216	1
Apomix	Dimeticon-Salbe 10% SR	9B041017	1
Apomix	Dimeticon-Salbe 10% SR	11B031117	1
Apomix	Dimeticon-Salbe 10% SR	5A210618	3
Apomix	Dimeticon-Salbe 10% SR	9A051218	1
Apomix	Dimeticon-Salbe 10% SR	1A150119	1
Apomix	Dimeticon-Salbe 10% SR	4A230519	2
Apomix	Dimeticon-Salbe 10% SR	5A200619	1
apomix/Gehe	Dimeticon-Salbe 10% SR	6A190614	1
apomix/Gehe	Dimeticon-Salbe 10% SR	10A181214	1
apomix/Holdermann	Dimeticon-Salbe 10% SR	4A080414	1
apomix/Holdermann	Dimeticon-Salbe 10% SR	1A150115	1
apomix/Holdermann	Dimeticon-Salbe 10% SR	8A090915	1
apomix/Holdermann	Dimeticon-Salbe 10% SR	1A120116	1
apomix/Holdermann	Dimeticon-Salbe 10% SR	6A300616	1
apomix/Phönix	Dimeticon-Salbe 10% SR	4A010415	1
apomix/Phönix	Dimeticon-Salbe 10% SR	5A020616	1
apomix/Phönix	Dimeticon-Salbe 10% SR	7A170816	1
apomix/Phönix	Dimeticon-Salbe 10% SR	1A070217	1
Apomix/Phönix	Dimeticon-Salbe 10% SR	8A041213	1
PKH Halle	Dimeticon-Salbe 10% SR	1A310118	1

- 5520 Spektren von 488 *Apo-Ident*-Kunden aus 2694 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	270	0	23 695
Typ B	0	100	0	20 361
Typ C	0	27	0	5520

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9598 %)	100,0000 % (> 97,7778 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9442 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7746 %)	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 *Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm® Lotion* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
DMS®-Basiscreme Classic	10,83	—
Hans Karrer Lipolotion MikroSilber	12,83	—
Asche Basis® Lotio	17,71	—
Eucerinum W/O-Grundlage	19,64	—
Abitima® clinic Gesichtscreme	20,33	—
Basiscreme Taoasis	26,81	—
Dexeryl®	28,52	—
DMS®-Basiscreme High Classic	28,77	—
Excipial® U10 Lipolotio	29,09	—
La Roche-Posay Toleriane	29,63	—
Excipial® U Lipolotio	30,34	—
Neribas® Creme	31,38	—
Eucerinum O/W-Grundlage	36,20	—
Neuroderm® Pflegecreme	38,39	—
Abitima® clinic Körpercreme	39,05	—
Asche Basis® Creme	39,60	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fabiotop [®] Basis Creme	41,82	—
DMS [®] -Basiscreme High Classic Plus	45,01	—
Dermatop [®] Basiscreme	47,11	—
Amciderm [®] Basiscreme	47,33	—
Hans Karrer Lipocreme MikroSilber	47,42	—
Linola [®] Hautmilch	49,05	—
Allergika [®] – Basiscreme	49,53	—
Linola [®] Sept	54,21	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm[®] Lotion* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31266	31266	0,00	17,49
33268	33268	0,00	13,56
31759	31759	0,00	10,83
31243	31243	0,00	20,57
31638	31638	0,00	20,45
33041	33041	0,00	18,91

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	Erdbeer-Aroma
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30643-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Erdbeer-Aroma

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Erdbeer-Aroma	3	3	20

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

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

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

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Erdbeer-Aroma*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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	Erdbeer-Aroma	14311215	32567	40
Caelo	Erdbeer-Aroma	170246	33056	40
Caelo	Erdbeer-Aroma	180832	34077	40
Caelo	Erdbeer-Aroma	14311215	32837	40

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

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

- 45 Spektren von 31 *Apo-Ident*-Kunden aus 22 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Erdbeer-Aroma*.
- 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	Erdbeer-Aroma	12183504	2
Caelo	Erdbeer-Aroma	13252405	1
Caelo	Erdbeer-Aroma	12183511	1
Caelo	Erdbeer-Aroma	9101405	1
Caelo	Erdbeer-Aroma	13252417	1
Caelo	Erdbeer-Aroma	13252409	1
Caelo	Erdbeer-Aroma	17024604	2
Caelo	Erdbeer-Aroma	15411813	2
Caelo	Erdbeer-Aroma	17024607	1
Caelo	Erdbeer-Aroma	10184917	1
Caelo	Erdbeer-Aroma	18083206	1
Caelo	Erdbeer-Aroma	17024608	2
Caelo	Erdbeer-Aroma	15411805	6
Caelo	Erdbeer-Aroma	14311209	5
Caelo	Erdbeer-Aroma	14311204	1
Caelo	Erdbeer-Aroma	18083202	2
Caelo	Erdbeer-Aroma	17024606	3
Caelo	Erdbeer-Aroma	11178813	1
Caelo	Erdbeer-Aroma	12183513	4
Caelo	Erdbeer-Aroma	14311215	2
Hedinger	Erdbeer-Aroma	14311215	1
Caelo	Erdbeer-Aroma	13252407	2
Caelo	Erdbeer-Aroma	15411807	2

- 5502 Spektren von 488 *Apo-Ident*-Kunden aus 2696 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	23 805
Typ B	0	160	0	20 301
Typ C	0	45	0	5502

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9600 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9441 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7735 %)	100,0000 % (> 86,6667 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Erdbeer-Aroma* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Himbeer-Aroma	59,68	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30643	30643	0,00	98,15
32814	32814	0,00	91,51
32838	32838	0,00	65,53
31395	31395	0,00	79,58

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	Ethanol 70% rein / vergällt
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30779-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

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

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ethanol 70% rein / vergällt	4	3	268

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 70% rein / vergällt* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

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

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

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 70% rein / vergällt*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
apomix	Ethanol 70% rein / vergällt	01A020117	33217	40
Hofmann's	Ethanol 70% rein / vergällt	570916	32591	40
Hofmann's	Ethanol 70% rein / vergällt	750718	34317	40

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

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

- 340 Spektren von 104 *Apo-Ident*-Kunden aus 273 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 70% rein / vergällt*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 267 Chargen, 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. Pflüger GmbH & Co. KG	Ethanol 70% rein / vergällt	150209	1
A. Pflüger GmbH & Co. KG	Ethanol 70% rein / vergällt	141127	1
A. Pflüger/Jenne	Ethanol 70% rein / vergällt	131108	1
A. Pflüger/Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	130607	1
A. Pflüger/Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	130729	1
A.Pflüger	Ethanol 70% rein / vergällt	21111301	1
A.Pflüger GmbH	Ethanol 70% rein / vergällt	150730	1
A.Pflüger GmbH & Co.KG/...	Ethanol 70% rein / vergällt	130514	1
A.Pflüger GmbH & Co.KG/...	Ethanol 70% rein / vergällt	131011	1
A.Pflüger/Noweda	Ethanol 70% rein / vergällt	130116	1
Alte Apo Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	3019M-02320	1
Anzag/ Otto Fischar GmbH...	Ethanol 70% rein / vergällt	7024051	1
apomix	Ethanol 70% rein / vergällt	77A310815	1
apomix	Ethanol 70% rein / vergällt	15a170918	1
Apomix	Ethanol 70% rein / vergällt	6A040213	1
apomix / Alliance Healt...	Ethanol 70% rein / vergällt	3A140119	1
Apomix / Alliance Healt...	Ethanol 70% rein / vergällt	37A110416	1
Apomix / Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	41A180515	1
Apomix/Alliance Healthc...	Ethanol 70% rein / vergällt	15A170215	1
Apomix/Alliance Healthc...	Ethanol 70% rein / vergällt	56a020715	1
Apomix/Alliance Healthc...	Ethanol 70% rein / vergällt	14A310718	1
Apomix/Noweda	Ethanol 70% rein / vergällt	58A020715	1
apomix/Phoenix	Ethanol 70% rein / vergällt	12A250116	1
Apotärze	Ethanol 70% rein / vergällt	2015I-02320	1
Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	70105/51Dre	1
Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	70206/53Dre	1
Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	190723003	1
Apotheke im Forum	Ethanol 70% rein / vergällt	150707	1
Apotheke im Forum	Ethanol 70% rein / vergällt	300517	1
Bahnhof-Apothek/Bahnhof...	Ethanol 70% rein / vergällt	3819A-03043	1
Belous	Ethanol 70% rein / vergällt	4613E-02320	1
Berkel AHK	Ethanol 70% rein / vergällt	20042012397	1
Berkel AHK/HWA	Ethanol 70% rein / vergällt	1410T31040613/70	1
Brinn- Holtz	Ethanol 70% rein / vergällt	1234-04/18	1
Brinn- Holtz	Ethanol 70% rein / vergällt	1257-06/17	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	150730	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	46A120617	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	3A070918	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	7028041	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	814E-02320	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	20140403	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	2614E-03043	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	1715E-02320	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	19151-02320	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	151008	2
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	60307/50La	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	171211	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	7028111	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	7025081	1
Claudia Lange	Ethanol 70% rein / vergällt	1234	1
Claudia Lange	Ethanol 70% rein / vergällt	60919/50La	1
Claudia Lange	Ethanol 70% rein / vergällt	61010/51La	1
Claudia Lange	Ethanol 70% rein / vergällt	61107/50La	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	50427/52Wlo	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	50427/1La	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	2015Q-03043	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	60209/51Hk	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	1716M-03043	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	2517A-07097	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	2617I-07097	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	71016/51Dre	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	80316/51Gie	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	80321/50Hk	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	80611/51Dre	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	3098	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	4712M-02320	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	270613EtOH	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	200114EtOH70	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	23/14	1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	4714E-03043	1
Defektur / Wolf-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	60902/50Hk	1
Defektur/Wolf-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	50714/51Hk	1
Defektur/Wolf-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	50714/53Hk	1
Defektur/Wolf-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	1234567	2
Defektur/Wolf-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	70227/52Dre	1
Defektur/Wolf-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	41211/51Hk	1
Doppeleiche Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	150114010	1
Doppeleiche Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	150126002	1
Doppeleiche Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	150219007	1
Doppeleiche Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	150504003	1
Doppeleiche Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	3013A-02320	1
Doppeleiche Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	131227003	1
Doppeleiche Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	140303003	1
Doppeleiche Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	140630003	1
Doppeleiche Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	140927002	1
Doppeleiche Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	141029011	1
Doppeleiche Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	141208001	1
Dreikönigen Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	16049021	1
Eigen	Ethanol 70% rein / vergällt	616Q-03043	2
Eigen	Ethanol 70% rein / vergällt	3216E-03043	1
Eigen	Ethanol 70% rein / vergällt	5016E-03043	1
Eigen	Ethanol 70% rein / vergällt	Eigen	1
EIGEN	Ethanol 70% rein / vergällt	4117I-03043	1
EIGEN	Ethanol 70% rein / vergällt	2118I-03043	1
EIGEN	Ethanol 70% rein / vergällt	5218M-03043	1
Eigen/Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	1116E-03043	1
Eigen/Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	2516M-03043	1
Eigen/Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	2716M-03043	1
Eigen/Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	3416E-03043	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
eigene	Ethanol 70% rein / vergällt	1018E-02320	1
eigene	Ethanol 70% rein / vergällt	219I-02320	1
eigene	Ethanol 70% rein / vergällt	2619E-02320	1
eigene herstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	SPV7026	1
eigene Herstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	6180115	1
eigene Herstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	4315Q-07016	1
eigene Herstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	317E-02320	1
eigene Herstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	1712904-A	1
eigene Herstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	4411312106	1
eigene Herstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	431140218	1
Eigene Herstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	3618I-02320	1
Eigene Herstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	SPV7025	1
Eigene Herstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	SPV7029	1
Eigene Herstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	SP70140	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	5214A-02320	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	1515I-02320	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	2015E-02320	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	4215I-02320	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	4615	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	4715M	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	616Q-02320	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	2216A-02320	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	3416E-02320	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	517Q-02320	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	170828001	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	5318A-02320	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	1313I-02320	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	1823	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	2613I-03043	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	2753	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	3413I-02320	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	4513I-02320	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	4733	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	5131213	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	2124	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	2314I-02320	1
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt	4414A-02320	1
Eigenproduktion	Ethanol 70% rein / vergällt	714Q-02320	1
Engel/Engel	Ethanol 70% rein / vergällt	39-28715	1
Engel-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	2319A-07016	1
Euro OTC	Ethanol 70% rein / vergällt	77A110917	1
Euro OTC	Ethanol 70% rein / vergällt	7028031	2
Euro OTC	Ethanol 70% rein / vergällt	15A170918	1
Euro OTC	Ethanol 70% rein / vergällt	220713	1
Fagron	Ethanol 70% rein / vergällt	7027102	1
Fagron	Ethanol 70% rein / vergällt	Probemessung	1
Fagron	Ethanol 70% rein / vergällt	40929/52La	1
Fischar	Ethanol 70% rein / vergällt	27031501	1
Fischar	Ethanol 70% rein / vergällt	7025082	1
Fischar	Ethanol 70% rein / vergällt	7028031	1
Fischar	Ethanol 70% rein / vergällt	7028011	1
Fischar	Ethanol 70% rein / vergällt	7024051	1
Fischar / Alliance Hea...	Ethanol 70% rein / vergällt	7026051	1
Fischar / Anzag	Ethanol 70% rein / vergällt	7023091	1
Fischar / Noweda	Ethanol 70% rein / vergällt	7023111	1
Fischar / Noweda	Ethanol 70% rein / vergällt	7024021	1
Fischar / Sanacorp	Ethanol 70% rein / vergällt	7023091	1
Fischar GmbH	Ethanol 70% rein / vergällt	7028062	1
fischar/Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	7027032	1
Fischar/Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	7026031	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fischar/Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	7026111	1
Fischar/Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	7026092	1
Fischar/Sanacorp	Ethanol 70% rein / vergällt	7027102	1
Fischar/Sanacorp	Ethanol 70% rein / vergällt	7028062	1
Gehe	Ethanol 70% rein / vergällt	3818Q-02320	1
GEHE	Ethanol 70% rein / vergällt	180828	1
Gehe 27.2.14	Ethanol 70% rein / vergällt	140121	1
Gehe/Pflüger	Ethanol 70% rein / vergällt	1204021712	1
Gehe/Pflüger	Ethanol 70% rein / vergällt	170308	1
Gehe/Pflüger	Ethanol 70% rein / vergällt	170419	2
Gehe/Pflüger	Ethanol 70% rein / vergällt	170208	1
Gehe/Pflüger	Ethanol 70% rein / vergällt	180928	1
Gehe-Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	150209	1
Gehe-Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	140307	1
Gutenberg-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	3412I-03043	1
Gutenberg-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	130502003	1
Gutenberg-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	1813M-02320	1
Heck/Wittich	Ethanol 70% rein / vergällt	2113N-02320	1
Hirsch	Ethanol 70% rein / vergällt	4413I-02320	1
Hirsch	Ethanol 70% rein / vergällt	714E-02320	1
HirschApotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	10151-02320	1
HirschApotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	2315I-02320	1
HirschApotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	4614A-02320	1
Hoffmann & Sommer GmbH ...	Ethanol 70% rein / vergällt	580916	1
Hoffmanns/Anzag	Ethanol 70% rein / vergällt	520116	1
Hofman und Sommer GmbH ...	Ethanol 70% rein / vergällt	580916	1
Hofmann	Ethanol 70% rein / vergällt	320713	1
Hofmann&Sommer/Sanacorp	Ethanol 70% rein / vergällt	781218	1
Hohe-Wart-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	23072013/1	1
Hubertus Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	261113	1
Kastner (eigen)	Ethanol 70% rein / vergällt	1215E-02320	1
Kastner (eigen)	Ethanol 70% rein / vergällt	3114E-03043	1
Kemer Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	130628	1
Klenk	Ethanol 70% rein / vergällt	150730	1
Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	160909	1
Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	160711	1
Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	170308	1
Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	170619	1
Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	180404	1
Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	180828	2
Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	130206	1
Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	141027	1
Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	160414	1
Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	161017	1
Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	170208	1
kremer gmbh	Ethanol 70% rein / vergällt	23081605	1
Kremer GmbH	Ethanol 70% rein / vergällt	160512	1
Kremer GmbH	Ethanol 70% rein / vergällt	170906	1
Kremer GmbH	Ethanol 70% rein / vergällt	181206	1
Kremer GmbH & Co.KG	Ethanol 70% rein / vergällt	140902	2
Kremer GmbH & Co.KG	Ethanol 70% rein / vergällt	150602	1
Kremer GmbH & Co. KG	Ethanol 70% rein / vergällt	160215	1
Kremer GmbH & Co. KG	Ethanol 70% rein / vergällt	170208	1
Kremer GmbH & Co. KG	Ethanol 70% rein / vergällt	161017	1
Kremer GmbH & Co. KG	Ethanol 70% rein / vergällt	170116	2
Kremer GmbH & Co. KG	Ethanol 70% rein / vergällt	170619	4
Kremer GmbH / Noweda	Ethanol 70% rein / vergällt	141127	2
Kremer GmbH / Noweda	Ethanol 70% rein / vergällt	140627	1
Kremer GmbH Wuppertal/G...	Ethanol 70% rein / vergällt	130729	1
Kremer GmbH/Noweda	Ethanol 70% rein / vergällt	181115	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Kremer/Alliance Healthc...	Ethanol 70% rein / vergällt	171025	1
Kremer/Gehe	Ethanol 70% rein / vergällt	160414	2
Kremer/Gehe	Ethanol 70% rein / vergällt	130116	1
Kremer/Gehe	Ethanol 70% rein / vergällt	140121	1
Kremer/Noweda	Ethanol 70% rein / vergällt	170906	1
Kremer/Noweda	Ethanol 70% rein / vergällt	131011	1
Kremer/Phoenix	Ethanol 70% rein / vergällt	150730	1
Kremer/Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	150327	1
Kremer/Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	151123	1
Kremer/Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	180404	1
Kremer/Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	180928	1
Kremer/Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	141127	1
KremperGmbH & Co. KG	Ethanol 70% rein / vergällt	140507	1
kruppa	Ethanol 70% rein / vergällt	1216H4	1
kruppa	Ethanol 70% rein / vergällt	617H4	1
Kruppa	Ethanol 70% rein / vergällt	418H2	1
Kruppa	Ethanol 70% rein / vergällt	818H2	1
Libellen Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	1515Q-02320	1
Löwen-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	219Q-03043	1
Martinus-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	E-121214-1D	1
Martinus-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	E-050515-1D	1
Martinus-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	E-110716-1D	1
Martinus-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	E-021116-1D	1
Martinus-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	A-311013-1D	1
Martinus-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	A-061213-3D	1
Martinus-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	E-100114-1D	1
Martinus-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	E-020314-1D	1
Martinus-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	E-080514-1D	1
Martinus-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	E-180714-1D	1
Met/ Noweda	Ethanol 70% rein / vergällt	3815M-03043	1
n.a.	Ethanol 70% rein / vergällt	1707918-a	1
Noweda	Ethanol 70% rein / vergällt	120420	1
Noweda/KremerGmbH	Ethanol 70% rein / vergällt	130821	1
O:Fischar/Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	7027032	1
Otto Fischar	Ethanol 70% rein / vergällt	7023111	1
Otto Fischar GmbH & Co...	Ethanol 70% rein / vergällt	7025031	2
Otto Fischar GmbH & Co...	Ethanol 70% rein / vergällt	7024021	1
Otto Fischar GmbH & Co...	Ethanol 70% rein / vergällt	7024071	1
Otto Fischar GmbH/ Amzag	Ethanol 70% rein / vergällt	7024091	1
Otto Fischer / Noweda	Ethanol 70% rein / vergällt	7025031	1
Otto Fischer GmbH&Co.KG...	Ethanol 70% rein / vergällt	7028091	1
otto Fischer/Noweda	Ethanol 70% rein / vergällt	7024121	1
Pflüger	Ethanol 70% rein / vergällt	170906	1
Pflüger	Ethanol 70% rein / vergällt	171025	1
Pflüger	Ethanol 70% rein / vergällt	180308	1
Pflüger	Ethanol 70% rein / vergällt	190430	2
Pflüger	Ethanol 70% rein / vergällt	130607	1
Pflüger	Ethanol 70% rein / vergällt	131108	2
Pflüger	Ethanol 70% rein / vergällt	141027	1
Pflüger GmbH & Co.KG	Ethanol 70% rein / vergällt	170116	1
Pflüger GmbH / Gehe	Ethanol 70% rein / vergällt	180404	1
Pflüger/Gehe	Ethanol 70% rein / vergällt	170619	1
Phönix	Ethanol 70% rein / vergällt	351213	1
PHÖNIX	Ethanol 70% rein / vergällt	171025	1
PHÖNIX	Ethanol 70% rein / vergällt	171211	1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt	7023111	1
Euro OTC	Ethanol 70% rein / vergällt	170116	1
Phönix/Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	160909	1
Phönix/Kremer	Ethanol 70% rein / vergällt	180525	1
Plüger/Anzag	Ethanol 70% rein / vergällt	32016	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Post-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	1414A-02320	1
Post-Apotheke 15.01.2014	Ethanol 70% rein / vergällt	15012044	1
Purren Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	17043	1
Rezeptur	Ethanol 70% rein / vergällt	4215Q-03043	1
Rezeptur Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	2016Q-03043	1
Römer-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	4314A-03043	1
Rondell	Ethanol 70% rein / vergällt	1715E-07145	1
Rondell Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	26151-07145	1
Rondell Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	4015A-03043	1
Rondell Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	416M-02320	1
Rondell Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	415M-03043	1
Rondell Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	2616M-02320	1
Rondell Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	1814Q-07145	1
Rondell Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	3414M-07145	1
Rondell Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	3414M-02320	1
Rondell Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	615E-02320	1
Rondell Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	615E-07145	1
Rosen Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	1317A-07095	1
Rosenapotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	2317E-07095	1
Sanacorp	Ethanol 70% rein / vergällt	130124	1
sittig	Ethanol 70% rein / vergällt	310316	1
Stern-Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	130705003	1
Stiftsapotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	150420005	1
Stiftsapotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	13052016	1
Wolf Apotheke/Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	70627/52Hk	1
Wolf Apotheke/Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	71208/50Gie	1
Wolf-Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt	40331/52La	1
Wolf-Apotheke / Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	51019/51Wlo	1
Wolf-Apotheke / Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	Bulk	1
Wolf-Apotheke / Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	70404/53Hk	1
Wolf-Apotheke / Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	40722/51Hk	1
Wolf-Apotheke / Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	41125/52Hk	1
Wolf-Apotheke-Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt	70818/50Hk	1
Berkel AHK	Ethanol 70% rein / vergällt		1
Caelo	Ethanol 70% rein / vergällt		1
Defektur	Ethanol 70% rein / vergällt		2
eigen	Ethanol 70% rein / vergällt		2
Eigenherstellung	Ethanol 70% rein / vergällt		1
frischhergestellt	Ethanol 70% rein / vergällt		1
	Ethanol 70% rein / vergällt		1
Nachprüfung	Ethanol 70% rein / vergällt		1
Wolf Apotheke	Ethanol 70% rein / vergällt		2

- 5207 Spektren von 479 *Apo-Ident*-Kunden aus 2446 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	23 765
Typ B	0	120	0	20 341
Typ C	0	323	17	5207

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9599 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9441 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7722 %)	95,0000 % (> 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 *Ethanol 70% rein / vergällt* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Orangen-Aroma	55,19	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 70% rein / vergällt* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30779	30779	0,00	101,97
34101	34101	0,00	96,32
31055	31055	0,00	83,64
34274	34274	0,00	82,67

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	Excipial® Mandelölsalbe
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30720-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Excipial® Mandelölsalbe

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Excipial® Mandelölsalbe* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Excipial® Mandelölsalbe	4	2	27

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Excipial*[®] *Mandelölsalbe* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Spirig Pharma	Excipial [®] Mandel...	M023	30720	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] Mandel...	M031	31090	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] Mandel...	N012	31278	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] Mandel...	R012	31757	60	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Excipial*[®] *Mandelölsalbe*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 785 Spektren aus insgesamt 486 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Excipial*[®] *Mandelölsalbe*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 20381 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 32 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Excipial® Mandelölsalbe*.
- 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	Excipial [®] Mandelölsalbe	lotno32	1
Caelo	Excipial [®] Mandelölsalbe	20170829Ma2	1
Caelo	Excipial [®] Mandelölsalbe	20170829Ma3	1
Fiebig	Excipial [®] Mandelölsalbe	S051	1
Galderma	Excipial [®] Mandelölsalbe	R043	1
Galderma	Excipial [®] Mandelölsalbe	50498	1
Galderma (Spirig Pharma...	Excipial [®] Mandelölsalbe	R043	1
Galderma International ...	Excipial [®] Mandelölsalbe	T031	1
Galderma/Kehr	Excipial [®] Mandelölsalbe	T051	1
Galderma/Kehr	Excipial [®] Mandelölsalbe	V031	1
Galderma/Now	Excipial [®] Mandelölsalbe	L0TS021	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] Mandelölsalbe	S012	1
Galderma/Phönix	Excipial [®] Mandelölsalbe	S021	1
Galderma-Spirig	Excipial [®] Mandelölsalbe	V042-20171127Ma12	1
Phoenix	Excipial [®] Mandelölsalbe	LOTN022	2
Spirig	Excipial [®] Mandelölsalbe	M032	1
Spirig	Excipial [®] Mandelölsalbe	L0TM023	1
Spirig	Excipial [®] Mandelölsalbe	N031	1
Spirig	Excipial [®] Mandelölsalbe	N032	1
Spirig	Excipial [®] Mandelölsalbe	M023	1
Spirig	Excipial [®] Mandelölsalbe	R012	1
Spirig	Excipial [®] Mandelölsalbe	S032	1
Spirig	Excipial [®] Mandelölsalbe	S011	1
Spirig / Galderma / Anzag	Excipial [®] Mandelölsalbe	V061	1
Spirig / Gehe	Excipial [®] Mandelölsalbe	LOTN022	1
Spirig /Noweda	Excipial [®] Mandelölsalbe	R012	1
Spirig /Noweda	Excipial [®] Mandelölsalbe	r021	1
Spirig Pharma/Nowed	Excipial [®] Mandelölsalbe	N022	1
Spirig/AHD	Excipial [®] Mandelölsalbe	N011	1
Spirig/Noweda	Excipial [®] Mandelölsalbe	R043	1
Spirig/Sanacorp	Excipial [®] Mandelölsalbe	LOTN011	1

- 5515 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2699 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	23 785
Typ B	0	80	0	20 381
Typ C	0	31	1	5515

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9599 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7742 %)	96,8750 % (> 87,5000 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Excipial*[®] *Mandelölsalbe* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Balm Bio Nature	12,01	–
Arganöl	18,10	–
Wachssalbe (stabilisiert)	43,30	–
Weißes Vaselineöl	53,41	–

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31278	31278	0,00	26,08
30720	30720	0,00	31,22
31757	31757	0,00	23,34
31090	31090	0,00	24,85

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	Fenchelöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	31140-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Fenchelöl; Oleum foeniculum vulgare var. dulce

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Fenchelöl	3	2	1

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Fenchelöl	L16813D-111973BAG90451	31140	40	entfällt
Taoasis	Fenchelöl	L35513DN-119762	31693	60	entfällt
Taoasis	Fenchelöl	1806-125039	32795	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

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

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

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Fenchelöl	1806-127213	32952	40
Taoasis	Fenchelöl	1861-129086	33991	40

- 20381 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fenchelöl*.
- 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
Taoasis	Fenchelöl	2307-5296	1

- 5546 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2717 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	23 825
Typ B	0	74	6	20 381
Typ C	0	1	0	5546

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9600 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	92,5000 % (> 88,7500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8428 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Anisöl Bio	15,74	–
Thuja (etherisches Öl)	82,22	–

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede 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
32795	32795	0,00	20,20
31140	31140	0,00	88,68
31693	31693	0,00	85,85

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	Fenistil® Gel
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	31045-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Fenistil® Gel

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fenistil® Gel* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Fenistil® Gel	3	2	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Fenistil® Gel* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Fenistil® Gel	U02364A	33638	40	entfällt
Novartis	Fenistil® Gel	N00927A	31045	40	entfällt
Novartis	Fenistil® Gel	R02021A	31767	60	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

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

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

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fenistil® Gel*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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	Fenistil® Gel	T02415A	32787	40
Euro OTC	Fenistil® Gel	T02416A	32825	40

- 20 381 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fenistil® Gel*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5547 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2718 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	23 825
Typ B	0	80	0	20 381
Typ C	0	0	0	5547

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9600 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7982 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Fenistil® Gel* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	15,98	—
Sebexol [®] Basic pH 5 Rezepturgrundlage	21,36	—
SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	22,34	—
Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber	23,40	—
Aloe Vera-Gel 10-fach konz.	26,32	—
Bepanthen [®] Lösung	27,34	—
Retterspitz äußerlich	27,80	—
SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	30,02	—
Wasser	32,01	—
Wofacutan Waschlotion	34,24	—
Aloe Vera-Gel 1:1 (konserviert)	34,67	—
Excipial [®] U Hydrolotio	35,46	—
Dimeticon-Salbe 10% SR	37,23	—
Abitima [®] clinic Gesichtscreme	50,42	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31045	31045	0,00	19,16
31767	31767	0,00	21,87
33638	33638	0,00	21,63

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	Fettsalben
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30881-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

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

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Asche Basis [®] Fettsalbe	3	0	6
Majoransalbe	3	7	78
Neribas [®] Fettsalbe	3	2	5
Pappelsalbe	3	5	1
Protegin [®] XN	3	1	68

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Chiesi	Asche Basis [®] Fet...	23014A	31013	40	entfällt
Chiesi	Asche Basis [®] Fet...	41017A	31858	60	entfällt
Chiesi	Asche Basis [®] Fet...	53021A	33634	40	entfällt
Caelo	Majoransalbe	12123001	30881	40	entfällt
Caelo	Majoransalbe	14089901	31443	40	entfällt
Henry Lamotte	Majoransalbe	5322500	30926	40	entfällt
Jenapharm	Neribas [®] Fettsalbe	32032C	31489	40	entfällt
Jenapharm	Neribas [®] Fettsalbe	YY00K7C	31872	60	entfällt
Jenapharm	Neribas [®] Fettsalbe	YY01TF2	33986	40	entfällt
Caelo	Pappelsalbe	161175	32473	40	20160607*
Caelo	Pappelsalbe	170572	33130	40	20170307*
Caelo	Pappelsalbe	170573	33131	40	20170308*
Caelo	Protegin [®] XN	13081901	31112	40	entfällt
Caelo	Protegin [®] XN	13344402	31475	40	entfällt
Caelo	Protegin [®] XN	17258703	33921	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 640 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fettsalben*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 15 verschiedenen Chargen.
- 23 325 Spektren aus insgesamt 475 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine 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.

- 720 Spektren von 17 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fettsalben*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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	Majoransalbe	153533	31990	60
Caelo	Majoransalbe	153540	31991	60
Caelo	Majoransalbe	160687	32516	40
Caelo	Majoransalbe	162575	32872	40
Caelo	Majoransalbe	162576	32873	40
Caelo	Majoransalbe	181900	34259	40
Fagron	Majoransalbe	18L18-T07-062832	34418	40
Jenapharm	Neribas [®] Fettsalbe	YY011K0	32764	40
Jenapharm	Neribas [®] Fettsalbe	YY019KR	33290	40
Caelo	Pappelsalbe	170534	33162	40
Caelo	Pappelsalbe	170574	33163	40
Caelo	Pappelsalbe	180826	34186	40
Caelo	Pappelsalbe	180828	34187	40
Caelo	Pappelsalbe	181888	34256	40
Caelo	Protegin [®] XN	161645	32340	40
Chiesi	Asche Basis [®] Fettsalbe	53021A	32716	40
Chiesi	Asche Basis [®] Fettsalbe	53021A	32925	40

- 19741 Spektren aus insgesamt 421 Chargen von 199 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die 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.

- 459 Spektren von 157 *Apo-Ident*-Kunden aus 169 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fettsalben*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 157 Chargen, 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	Asche Basis [®] Fettsalbe	73025A	2
Chiese	Asche Basis [®] Fettsalbe	33016A	1
Chiese	Asche Basis [®] Fettsalbe	63023A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Fettsalbe	51020A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Fettsalbe	63023A	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Chiesi	Asche Basis [®] Fettsalbe	82027A	1
CHiesi	Asche Basis [®] Fettsalbe	41018A	3
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Fettsalbe	51020A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Fettsalbe	41017A	1
Lamotte/ Noweda	Majoransalbe	5322500	1
Caelo	Majoransalbe	10111402	1
Caelo	Majoransalbe	11274603	2
Caelo	Majoransalbe	11061201	1
Caelo	Majoransalbe	11327501	2
Caelo	Majoransalbe	15101205	1
Caelo	Majoransalbe	12081002	5
Caelo	Majoransalbe	12018001	4
Caelo	Majoransalbe	12018101	3
Caelo	Majoransalbe	7121203	1
Caelo	Majoransalbe	20290312-1	1
Caelo	Majoransalbe	5322500	1
Caelo	Majoransalbe	8031304	1
Caelo	Majoransalbe	13051304	1
Caelo	Majoransalbe	2011405	1
Caelo	Majoransalbe	13382902	1
Caelo	Majoransalbe	140020101	1
Caelo	Majoransalbe	14090002	10
Caelo	Majoransalbe	2021506	1
Caelo	Majoransalbe	15354001	5
Caelo	Majoransalbe	27031505	1
Caelo	Majoransalbe	312115354001	1
Caelo	Majoransalbe	16068602	2
Caelo	Majoransalbe	16257602	3
Caelo	Majoransalbe	16257502	1
Caelo	Majoransalbe	17071101	4
Caelo	Majoransalbe	13307102	6
Caelo	Majoransalbe	13382903	2
Caelo	Majoransalbe	14332202	1
Caelo	Majoransalbe	15392402	2
Caelo	Majoransalbe	15038401	2
Caelo	Majoransalbe	66(18050902)	1
Caelo	Majoransalbe	66(18190001)	1
Caelo	Majoransalbe	18190102	1
Caelo	Majoransalbe	13028302	3
Caelo	Majoransalbe	1225402	1
Caelo	Majoransalbe	15038501	3
Caelo	Majoransalbe	65(17070901)	1
Caelo	Majoransalbe	15038303	1
Caelo	Majoransalbe	13095401	5
Caelo	Majoransalbe	16068701	2
Caelo	Majoransalbe	17070901	7
Caelo	Majoransalbe	13383001	1
Caelo	Majoransalbe	19033001	2
Caelo	Majoransalbe	13e10-t04-003550	1
Caelo	Majoransalbe	17071001	1
Caelo	Majoransalbe	12295402	6
Caelo	Majoransalbe	14332101	9
Caelo	Majoransalbe	16068901	5
Caelo	Majoransalbe	17302402	1
Caelo	Majoransalbe	14002101	15
Caelo	Majoransalbe	16068801	3
Caelo	Majoransalbe	16K07-T20-038496	1
Caelo	Majoransalbe	18050901	2
Caelo	Majoransalbe	18190101	3
Caelo	Majoransalbe	18190001	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Majoransalbe	17302401	3
Caelo	Majoransalbe	1513E-02536	1
Caeolo	Majoransalbe	14090002	1
Caeolo	Majoransalbe	1539402	1
Cealo	Majoransalbe	13028401	2
Fagron	Majoransalbe	12081002	1
Fagron	Majoransalbe	13A16-To4-000208	1
Fagron	Majoransalbe	13F27-T03-004962	3
Fagron	Majoransalbe	13F27-To3-004962	1
Fagron	Majoransalbe	17B03-T02-041256	1
Fagron	Majoransalbe	17E22-T09-044517	1
Fagron	Majoransalbe	15K10-T10-027644	1
Fagron	Majoransalbe	14090002	1
Fagron	Majoransalbe	16E02-T02-032846	1
Fagron	Majoransalbe	16K07-T20-038496	3
Fagron	Majoransalbe	13A16-T02	1
Fagron	Majoransalbe	12D24-T01	2
Fagron	Majoransalbe	13A16-T04-000208	1
Fagron	Majoransalbe	14A07-T06-009085	3
Fagron	Majoransalbe	14A07-T05-009082	2
Fagron	Majoransalbe	14A07-T04-009079	3
Gehe	Majoransalbe	13307102	1
Gehe	Majoransalbe	14090002	1
Caelo	Majoransalbe	12123101	2
Caelo	Majoransalbe	13028301	2
Caelo	Majoransalbe	13382901	1
Henry Lamotte	Majoransalbe	5563400	1
Henry Lamotte GmbH/Hold...	Majoransalbe	5067400	1
Henry Lamotte Oils GmbH	Majoransalbe	5322500	1
Henry Lamotte Oils GmbH	Majoransalbe	5563400	1
Henry Lamotte Oils GmbH...	Majoransalbe	5067400	1
Henry Lamotte Oils GmbH...	Majoransalbe	5322500	1
Jenne	Majoransalbe	13028302	2
Kehr	Majoransalbe	17071101	1
Lamotte / Gehe	Majoransalbe	5322500	1
Lamotte/Alliance	Majoransalbe	5563400	3
Lamotte/Sanacorp	Majoransalbe	5563400	1
Noweda	Majoransalbe	5322500	1
Caelo	Majoransalbe	15353303	1
Phoenix	Majoransalbe	13028401	1
Caelo	Majoransalbe	13028401	9
Phönix	Majoransalbe	12018001	1
Phönix 10.12.12	Majoransalbe	12D24-T02	1
Sanacorp	Majoransalbe	12081002	1
Sanacorp	Majoransalbe	12295402	1
Sanacorp	Majoransalbe	13095401	1
Sanacorp	Majoransalbe	16257502	2
Sanacorp, 21.03.17, 5,73EUR	Majoransalbe	16068602	1
VDL	Majoransalbe	14090002	1
/ AHD	Neribas® Fettsalbe	YY016LP	2
BAYER/Phönix WE:26.04.1...	Neribas® Fettsalbe	YY011K0	1
Caelo	Neribas® Fettsalbe	yy00k7C	1
GP Grenzach Produktions...	Neribas® Fettsalbe	YY00K7C	1
Jenapharm / Fiebig	Neribas® Fettsalbe	YY01TF2	1
Jenapharm/Ahd	Neribas® Fettsalbe	YYo11Ko	1
Jenapharm/Anzag	Neribas® Fettsalbe	YY0282F	1
Jenapharm/Phönix	Neribas® Fettsalbe	YY00K7C	1
Jenapharm/Phönix	Neribas® Fettsalbe	YY0282F	1
Phoenix	Neribas® Fettsalbe	YY00K7C	1
Phoenix WE 24.04.17 -7,...	Neribas® Fettsalbe	YY019KR	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhönixWE:18.01.2017 E. . .	Neribas [®] Fettsalbe	YY016LP	1
Jenne	Pappelsalbe	17057404	1
Caelo	Protegin [®] XN	3091208	1
Caelo	Protegin [®] XN	11196702	2
Caelo	Protegin [®] XN	11022403	1
Caelo	Protegin [®] XN	12229201	5
Caelo	Protegin [®] XN	8031305	1
Caelo	Protegin [®] XN	12229211	5
Caelo	Protegin [®] XN	12229210	1
Caelo	Protegin [®] XN	25061301	1
Caelo	Protegin [®] XN	12229209	1
Caelo	Protegin [®] XN	13081903	1
Caelo	Protegin [®] XN	13081908	1
Caelo	Protegin [®] XN	6012014A	1
Caelo	Protegin [®] XN	20011402	1
Caelo	Protegin [®] XN	13081904	2
Caelo	Protegin [®] XN	13081907	3
Caelo	Protegin [®] XN	14220204	3
Caelo	Protegin [®] XN	14341301	3
Caelo	Protegin [®] XN	26031509	1
Caelo	Protegin [®] XN	14220208	4
Caelo	Protegin [®] XN	14220206	2
Caelo	Protegin [®] XN	15252703	5
Caelo	Protegin [®] XN	15252702	1
Caelo	Protegin [®] XN	16026703	3
Caelo	Protegin [®] XN	16026707	5
Caelo	Protegin [®] XN	16026706	1
Caelo	Protegin [®] XN	16164502	2
Caelo	Protegin [®] XN	16164503	2
Caelo	Protegin [®] XN	17258707	2
Caelo	Protegin [®] XN	18059501	4
Caelo	Protegin [®] XN	18059512	2
Caelo	Protegin [®] XN	19109001	2
Caelo	Protegin [®] XN	19109002	1
Caelo	Protegin [®] XN	11196805	1
Caelo	Protegin [®] XN	16026704	3
Caelo	Protegin [®] XN	13081902	2
Caelo	Protegin [®] XN	14220209	3
Caelo	Protegin [®] XN	16026702	4
Caelo	Protegin [®] XN	13081906	6
Caelo	Protegin [®] XN	14220203	2
Caelo	Protegin [®] XN	16026709	1
Caelo	Protegin [®] XN	16164504	1
Caelo	Protegin [®] XN	16164501	1
Caelo	Protegin [®] XN	14341302	1
Caelo	Protegin [®] XN	11196801	1
Caelo	Protegin [®] XN	13344401	5
Caelo	Protegin [®] XN	16164506	2
Caelo	Protegin [®] XN	17258705	1
Caelo	Protegin [®] XN	17258708	1
Fagron	Protegin [®] XN	18059501	1
Caelo	Protegin [®] XN	14220202	5
Caelo	Protegin [®] XN	16026701	6
Caelo	Protegin [®] XN	1805907	1
Caelo	Protegin [®] XN	18059505	1
Caelo	Protegin [®] XN	19110201	4
Caelo	Protegin [®] XN	18059502	7
Caelo	Protegin [®] XN	18059503	2
Caelo	Protegin [®] XN	19109003	2
Caelo	Protegin [®] XN	19110202	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Protegin [®] XN	18059507	2
Caelo	Protegin [®] XN	13081905	11
Caelo	Protegin [®] XN	14220201	1
Caelo	Protegin [®] XN	1805901	1
Caesar & Loretz GmbH	Protegin [®] XN	18059511	1
Caesar & Loretz GmbH	Protegin [®] XN	19109001	1
Fagron	Protegin [®] XN	18059507	1
Gehe	Protegin [®] XN	12229201	1
Gehe	Protegin [®] XN	12229211	1
Gehe	Protegin [®] XN	16026701	2
GEHE	Protegin [®] XN	18059507	1
Hedinger/Phönix	Protegin [®] XN	18059501	1
Ichthyol-Gesellschaft	Protegin [®] XN	17258703	1
Kehr	Protegin [®] XN	1805607	1
Klenk	Protegin [®] XN	18059502	1
Phönix	Protegin [®] XN	11196706	1
Phönix	Protegin [®] XN	13081901	3
PHÖNIX	Protegin [®] XN	18059501	1
Phönix 12.03.2013	Protegin [®] XN	12229205	1
Phönix, 07.11.13	Protegin [®] XN	12229210	1
Caelo	Protegin [®] XN	14220205	6
Caelo	Majoransalbe	12123001	7
Caelo	Majoransalbe	14089901	8
	Protegin [®] XN	2711E-03598	1
Caelo	Protegin [®] XN	13344402	11
Caelo	Protegin [®] XN	13081901	4
Caelo	Protegin [®] XN	17258703	2
Euro OTC	Protegin [®] XN		1

- 5088 Spektren von 466 *Apo-Ident*-Kunden aus 2549 Chargen von 138 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	640	0	23 325
Typ B	0	720	0	19 701
Typ C	0	444	15	5088

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9597 %)	100,0000 % (> 99,0625 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	100,0000 % (> 99,1667 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7721 %)	96,7320 % (> 96,0784 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Weißes Vaselineöl	21,17	–
Wachssalbe (stabilisiert)	28,48	–
Lygal® Kopfsalbe N 3%	31,77	–
Salicyl-Vaseline 10%	59,04	–

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31112	31112	0,00	38,40
31475	31475	0,00	39,69
33921	33921	0,00	38,29
31013	31013	0,00	37,24
31858	31858	0,00	45,80
33634	33634	0,00	42,98
30881	30881	0,00	33,72
30926	30926	0,00	39,92
31443	31443	0,00	36,59
31489	31489	0,00	44,36
31872	31872	0,00	48,49
33986	33986	0,00	43,35
32473	32473	0,00	31,10
33130	33130	0,00	30,81
33131	33131	0,00	32,58

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 **Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl**
Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **31032-2020-03-11**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl; Fichtennadeln, sibirisch (etherisches Öl); Fichtennadelöl; Kiefernadelöl; Oleum abies alba; Oleum boswellia serrata; Oleum olibanum; Oleum pini sibiricum; Oleum pini silvestris; Piceae aetheroleum; Weihrauchöl; Weißtannenöl

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Fichtennadelöl	3	4	17
Kiefernadelöl	2	3	2
Weihrauchöl	4	4	2
Weißtannenöl	4	1	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Fichtennadelöl* / *Kiefernadelöl* / *Weihrauchöl* / *Weißtannenöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Fichtennadelöl	1507-122520	31819	60	entfällt
Taoasis	Fichtennadelöl	1719-124011	32066	60	entfällt
Taoasis	Fichtennadelöl	10213-149	33726	40	entfällt
Primavera	Kiefernadelöl	00664E26	34177	40	entfällt
Taoasis	Kiefernadelöl	1790-129074	33815	30	entfällt
Taoasis	Weihrauchöl	15181-119714	31633	60	entfällt
Taoasis	Weihrauchöl	1509-125625	33052	40	entfällt
Taoasis	Weihrauchöl	4314-129238	33646	40	entfällt
Taoasis	Weihrauchöl	1500910-128786	33650	40	entfällt
Taoasis	Weihrauchöl	1500910-128786	33652	40	entfällt
Primavera	Weißtannenöl	00287M26	34391	40	entfällt
Taoasis	Weißtannenöl	120830-111781	31032	40	entfällt
Taoasis	Weißtannenöl	211-114751	31255	40	entfällt
Taoasis	Weißtannenöl	01A0B15-121623	31754	60	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 630 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fichtennadelöl* / *Kiefernadelöl* / *Weihrauchöl* / *Weißtannenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 13 verschiedenen Chargen.
- 23 335 Spektren aus insgesamt 477 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 550 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fichtennadelöl* / *Kiefernadelöl* / *Weihrauchöl* / *Weißtannenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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	Fichtennadelöl	11220801	30613	40
Taoasis	Fichtennadelöl	29828-103169BAG90451	30672	40
Taoasis	Fichtennadelöl	1769-124969	32479	40
Taoasis	Fichtennadelöl	11647-2942	34112	40
Primavera	Kiefernadelöl	00398J26	34292	40
Primavera	Kiefernadelöl	00028A27	34378	40
Taoasis	Kiefernadelöl	1790-125357BAG90451	33829	40
Primavera	Weihrauchöl	00446M26	34400	40
Taoasis	Weihrauchöl	3.26550	30843	40
Taoasis	Weihrauchöl	1509-122197	31820	60
Taoasis	Weihrauchöl	2124-2905	34277	40
Taoasis	Weißtannenöl	01A0B16-125623	33026	40
Taoasis	Kiefernadelöl	1790-129074	33815 [†]	10
Taoasis	Weißtannenöl	01A0B16-125623	33027	40

- 19911 Spektren aus insgesamt 424 Chargen von 200 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 32 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 24 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fichtennadelöl* / *Kiefernadelöl* / *Weihrauchöl* / *Weißtannenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 23 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Fichtennadelöl	10185604	1
Caelo	Fichtennadelöl	11324401	4
Caelo	Fichtennadelöl	13152001	2
Primavera	Fichtennadelöl	1670814	1
Taoasis	Fichtennadelöl	29828-107964	1
Taoasis	Fichtennadelöl	534474-111585	1
Taoasis	Fichtennadelöl	531766-109893	1
Taoasis	Fichtennadelöl	534374-22869	1
Taoasis	Fichtennadelöl	442-113922	1
Taoasis	Fichtennadelöl	1769-124969	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
Taoasis	Fichtennadelöl	1769-124949	1
Taoasis	Fichtennadelöl	1769-127000	2
Taoasis	Fichtennadelöl	11647-1921	3
Taoasis	Fichtennadelöl	114780-6023	1
Taoasis/Sanacorp	Fichtennadelöl	534474-111869	1
Taoasis/Sanacorp	Fichtennadelöl	534474-113171	1
Taoasis/Sanacorp	Fichtennadelöl	11647-2942	1
Taoasis	Kiefernadelöl	1940-6527	1
Taoasis	Kiefernadelöl	1940-5617	1
Apoth.Bauer&Co/Noweda	Weihrauchöl	3175391505	1
Taoasis	Weihrauchöl	549702-112299	1
Taoasis	Weißtannenöl	212-120342	1
Taoasis	Weißtannenöl	30447-125444	1
Apoth.Bauer&Co/Noweda	Weihrauchöl		1

- 5515 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2694 Chargen von 139 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	630	0	23 335
Typ B	0	404	146	19 911
Typ C	0	17	15	5515

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9597 %)	100,0000 % (> 99,0476 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9440 %)	73,4545 % (> 72,9091 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7742 %)	53,1250 % (> 43,7500 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Fichtennadelöl* / *Kiefernadelöl* / *Weihrauchöl* / *Weißtannenöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zirbelkieferöl	12,34	—
Spearmintöl	20,51	—
Latschenkiefernöl	26,61	—
Angelikawurzelöl	26,96	—
Cistrosenöl	29,60	—
Ingweröl	29,84	—
Ysopöl	32,57	—
Citronenöl	33,75	—
Majoranöl	34,47	—
Wacholderbeeröl	38,97	—
Zypressenöl	40,34	—
Myrtenöl	40,79	—
Limettenöl	41,54	—
Kreuzkümmelöl	48,99	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31754	31754	0,00	21,84
31819	31819	0,00	16,88
34177	34177	0,00	19,65
32066	32066	0,00	19,46
33726	33726	0,00	12,34
33646	33646	0,00	13,83
34391	34391	0,00	41,54
31633	31633	0,00	74,26
33650	33650	0,00	85,93
33652	33652	0,00	83,92
33052	33052	0,00	33,90
33815	33815	0,00	15,80
31032	31032	0,00	32,57
31255	31255	0,00	36,16

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 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 **Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl**
Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **30960-2020-03-11**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

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

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Blutorangenöl	2	3	1
Grapefruitöl Bio	3	3	11
Orangenöl	3	6	18

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Primavera	Blutorangenöl	00413G25	33761	40	entfällt
Taoasis	Blutorangenöl	494J09	33759	40	entfällt
Apotheker Bau...	Grapefruitöl Bio	7.99615.16.02	31853	60	entfällt
Taoasis	Grapefruitöl Bio	31564-119383	31634	120	entfällt
Taoasis	Grapefruitöl Bio	38755-122181	31781	60	entfällt
Primavera	Orangenöl	00112K25	33805	40	entfällt
Taoasis	Orangenöl	121109-110685BAG90451	30960	40	entfällt
Taoasis	Orangenöl	33732-12088	31679	60	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 460 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 23 505 Spektren aus insgesamt 482 Chargen von 157 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 471 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Primavera	Blutorangenöl	00318C26	34175	40
Primavera	Blutorangenöl	00111H26	34296	31
Primavera	Blutorangenöl	00013A27	34376	40
Apotheker Bauer & Cie	Grapefruitöl Bio	7.68413.17.012018-03	33019	40
Primavera	Grapefruitöl Bio	00553M26	34385	40
Taoasis	Grapefruitöl Bio	44040A-124468	32979	40
Primavera	Orangenöl	00149A29	33956	40
Primavera	Orangenöl	00058G26	34180	40
Primavera	Orangenöl	00729L26	34392	40
Taoasis	Orangenöl	43829C-124974	32790	40
Taoasis	Orangenöl	44583A-126780	32902	40
Taoasis	Orangenöl	011855A-1538	34105	40

- 19990 Spektren aus insgesamt 425 Chargen von 201 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 31 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Grapefruitöl Bio* / *Orangenöl* / *Blutorangenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 30 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Blutorangenöl	1AR18M-3519	1
Taoasis	Grapefruitöl Bio	40038-123110	1
Taoasis	Grapefruitöl Bio	31564-120540	1
Taoasis	Grapefruitöl Bio	44040A-124468	1
Taoasis	Grapefruitöl Bio	44040A-127409	1
Taoasis	Grapefruitöl Bio	44040A-124467	1
Taoasis	Grapefruitöl Bio	46701-128853	1
Taoasis	Grapefruitöl Bio	47037-1144	2
Taoasis	Grapefruitöl Bio	47037-958	1
Taoasis	Grapefruitöl Bio	47037-1602	1
Taoasis	Grapefruitöl Bio	48566-1955	1
Taoasis	Grapefruitöl Bio	AR18-12022-6352	1
BerglandSanacorp	Orangenöl	K602772	1
Bombastus	Orangenöl	298756	1
Bombastus	Orangenöl	302428	1
Taoasis	Orangenöl	140129-118141	1
Taoasis	Orangenöl	140129-116983	1
Taoasis	Orangenöl	140129-118790	1
Taoasis	Orangenöl	140129-118420	1
Taoasis	Orangenöl	42861A-122532	1
Taoasis	Orangenöl	122650-123643	1
Taoasis	Orangenöl	42861A-121691	1
Taoasis	Orangenöl	43829C-125351	1
Taoasis	Orangenöl	43829C-124155	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Orangenöl	44583A-128241	1
Taoasis	Orangenöl	45451A-1178	1
Taoasis	Orangenöl	45451A-128935	1
Taoasis	Orangenöl	45441A-1035	1
Taoasis	Orangenöl	6193	1
Taoasis	Orangenöl	11855A-3824	1

- 5516 Spektren von 489 *Apo-Ident*-Kunden aus 2688 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	460	0	23 505
Typ B	0	471	0	19 990
Typ C	0	31	0	5516

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9597 %)	100,0000 % (> 98,6957 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9440 %)	100,0000 % (> 98,7261 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7742 %)	100,0000 % (> 80,6452 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Citronenöl	16,84	—
Mandarinenöl, grün	43,86	—
Limettenöl	57,74	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33759	33759	0,00	43,75
33761	33761	0,00	43,13
30960	30960	0,00	43,30
31679	31679	0,00	45,29
33805	33805	0,00	44,20
31634	31634	0,00	41,52
31781	31781	0,00	46,03
31853	31853	0,00	36,25

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	Himbeer-Aroma
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30562-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Himbeer-Aroma

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Himbeer-Aroma	3	4	47

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

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

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

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Himbeer-Aroma*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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	Himbeer-Aroma	12054307	30611	40
Caelo	Himbeer-Aroma	15438503	33054	40
Caelo	Himbeer-Aroma	172581	33697	40
Caelo	Himbeer-Aroma	192776	34746	40

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

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

- 130 Spektren von 71 *Apo-Ident*-Kunden aus 50 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Himbeer-Aroma*.
- 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
Caelo	Himbeer-Aroma	12054311	1
Bombastus	Himbeer-Aroma	12246608	1
Caelo	Himbeer-Aroma	11303813	1
Caelo	Himbeer-Aroma	12054310	1
Caelo	Himbeer-Aroma	12246608	2
Caelo	Himbeer-Aroma	12054302	1
Caelo	Himbeer-Aroma	12246604	1
Caelo	Himbeer-Aroma	13255502	2
Caelo	Himbeer-Aroma	13255510	1
Caelo	Himbeer-Aroma	14376103	2
Caelo	Himbeer-Aroma	14376109	4
Caelo	Himbeer-Aroma	14376115	4
Caelo	Himbeer-Aroma	15219102	3
Caelo	Himbeer-Aroma	15438503	8
Caelo	Himbeer-Aroma	16126602	3
Caelo	Himbeer-Aroma	16126606	2
Caelo	Himbeer-Aroma	17187202	4
Caelo	Himbeer-Aroma	17187205	5
Caelo	Himbeer-Aroma	17187209	1
Caelo	Himbeer-Aroma	17258103	1
Caelo	Himbeer-Aroma	17258101	4
Caelo	Himbeer-Aroma	17258106	2
Caelo	Himbeer-Aroma	18074302	4
Caelo	Himbeer-Aroma	18249905	1
Caelo	Himbeer-Aroma	18249907	2
Caelo	Himbeer-Aroma	18074307	4
Caelo	Himbeer-Aroma	17187201	1
Caelo	Himbeer-Aroma	15438501	7
Caelo	Himbeer-Aroma	12246616	2
Caelo	Himbeer-Aroma	16126609	3
Caelo	Himbeer-Aroma	13255507	2
Caelo	Himbeer-Aroma	19160002	1
Caelo	Himbeer-Aroma	13255514	2
Caelo	Himbeer-Aroma	17258102	4
Caelo	Himbeer-Aroma	17258107	3
Caelo	Himbeer-Aroma	16126611	1
Caelo	Himbeer-Aroma	17187213	1
Caelo	Himbeer-Aroma	14115909	1
Caelo	Himbeer-Aroma	17187212	8

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Himbeer-Aroma	18074305	1
Caelo	Himbeer-Aroma	171872002	1
Caelo	Himbeer-Aroma	12246617	1
Caelo	Himbeer-Aroma	14115913	2
Caelo	Himbeer-Aroma	14115912	1
Caello	Himbeer-Aroma	14376103	1
Caesar & Loretz GmbH	Himbeer-Aroma	18249907	1
Caesar & Loretz GmbH	Himbeer-Aroma	18249910	1
Caesar & Loretz GmbH	Himbeer-Aroma	18249911	1
Caesar & Loretz GmbH	Himbeer-Aroma	19160002	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Himbeer-Aroma	18249907	1
Caesar & Loretz GmbH/ AHD	Himbeer-Aroma	19160002	1
Caesar/Noweda	Himbeer-Aroma	212m-07020	1
Fagron	Himbeer-Aroma	18074307	1
Kehr	Himbeer-Aroma	16126609	1
Kehr	Himbeer-Aroma	17187209	1
Noweda	Himbeer-Aroma	14115909	1
Phoenix	Himbeer-Aroma	17258106	1
Phönix	Himbeer-Aroma	15438506	1
Phönix Gotha	Himbeer-Aroma	12246612	1
Rondell Apotheke	Himbeer-Aroma	15438501	1
Caelo	Himbeer-Aroma	12246612	1
Caelo	Himbeer-Aroma	16126605	5
Caelo	Himbeer-Aroma	14115902	1

- 5417 Spektren von 478 *Apo-Ident*-Kunden aus 2668 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	23 845
Typ B	0	157	3	20 301
Typ C	0	125	5	5417

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9601 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9441 %)	98,1250 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7725 %)	96,1538 % (> 93,8462 %)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Himbeer-Aroma* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Contramarum-Aroma	59,67	–

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31171	31171	0,00	64,47
31396	31396	0,00	68,64
33222	33222	0,00	76,25

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	Hydrophile Salben
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30634-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Hydrophile Salben; Abitima[®] clinic Gesichtscreme; Abitima[®] clinic Körpercreme; Allergika[®] – Basiscreme; Asche Basis[®] Creme; Asche Basis[®] Lotio; Basiscreme Nature; Basiscreme Taoasis; Dermat-test Basis Salbe; Dermatop[®] Basiscreme; DMS[®]-Basiscreme Classic; DMS[®]-Basiscreme High Classic; DMS[®]-Basiscreme High Classic Plus; Eucerinum O/W-Grundlage; Eucerinum W/O-Grundlage; Excipial[®] Hydrocreme; Excipial[®] Lipocreme; Excipial[®] U Lipolotio; Excipial[®] U10 Lipolotio; Fabitop[®] Basis Creme; Hans Karrer Lipocreme MikroSilber; Hans Karrer Lipolotion MikroSilber; Linola[®] Hautmilch; Lipoderm[®] Lotion; Neribas[®] Creme; Neuroderm[®] Pflege Lotio; Neuroderm[®] Pflegecreme

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Abitima [®] clinic Gesichtscreme	3	1	21
Abitima [®] clinic Körpercreme	4	3	28
Allergika [®] – Basiscreme	2	1	0
Asche Basis [®] Creme	3	2	196
Asche Basis [®] Lotio	3	1	41
Basiscreme Taoasis	3	1	15
Dermatest Basis Salbe	3	4	6
Dermatop [®] Basiscreme	2	2	4
DMS [®] -Basiscreme Classic	4	1	8
DMS [®] -Basiscreme High Classic	3	2	14
DMS [®] -Basiscreme High Classic Plus	2	1	2
Eucerinum O/W-Grundlage	2	0	11
Eucerinum W/O-Grundlage	3	1	20
Excipial [®] Hydrocreme	3	1	75
Excipial [®] Lipocreme	5	0	50
Excipial [®] U Lipolotio	4	2	129
Excipial [®] U10 Lipolotio	3	2	3
Fabitol [®] Basis Creme	3	2	11
Hans Karrer Lipocreme MikroSilber	3	2	0
Hans Karrer Lipolotion MikroSilber	3	2	3
Linola [®] Hautmilch	3	2	0
Lipoderm [®] Lotion	3	2	14
Neribas [®] Creme	1	2	16
Neuroderm [®] Pflege Lotio	3	2	0
Neuroderm [®] Pflegecreme	3	1	23

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Salben* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Salben* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Actavis	Abitima [®] clinic ...	46820	30845	40	entfällt
Actavis	Abitima [®] clinic ...	161464	33793	40	entfällt
Actavis	Abitima [®] clinic ...	170180	34360	40	entfällt
Actavis	Abitima [®] clinic ...	110712	31058	40	entfällt
Actavis	Abitima [®] clinic ...	051112	31061	40	entfällt
Actavis	Abitima [®] clinic ...	070915	32997	40	entfällt
Actavis	Abitima [®] clinic ...	331017	33969	40	entfällt
Allergika	Allergika [®] – Bas...	11/082022	33668	40	entfällt
Allergika	Allergika [®] – Bas...	10/082022	33669	40	entfällt
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	03117A	30713	40	entfällt
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	22197A	30775	40	entfällt
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	24220A	31085	40	entfällt
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	21042A	30828	40	entfällt
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	24049A	31068	40	entfällt
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	64082A	33737	40	entfällt
Taoasis	Basiscreme Taoasis	121205-2276	31041	100	entfällt
Taoasis	Basiscreme Taoasis	130124-3021	31115	40	entfällt
Taoasis	Basiscreme Taoasis	141222-4350	31578	60	entfällt

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
P&M Cosmetics	Dermatest Basis ...	251115	31627	60	entfällt
P&M Cosmetics	Dermatest Basis ...	180317	31950	60	entfällt
P&M Cosmetics	Dermatest Basis ...	121217	33039	40	entfällt
Sanofi aventis	Dermatop [®] Basisc...	3F031A	31234	40	entfällt
Sanofi aventis	Dermatop [®] Basisc...	5F056A	32177	40	entfällt
Koko	DMS [®] -Basiscreme ...	L026G13	31307	40	entfällt
Koko	DMS [®] -Basiscreme ...	L034H15	31869	60	entfällt
Koko	DMS [®] -Basiscreme ...	L003H16	32916	40	entfällt
Koko	DMS [®] -Basiscreme ...	L009K17	33968	40	entfällt
Koko	DMS [®] -Basiscreme ...	L010K13	31236	70	entfällt
Koko	DMS [®] -Basiscreme ...	L032A14	31308	40	entfällt
Koko	DMS [®] -Basiscreme ...	L041K15	31870	60	entfällt
Koko	DMS [®] -Basiscreme ...	L014L13	31309	40	entfällt
Koko	DMS [®] -Basiscreme ...	L003L15	32178	40	entfällt
Beiersdorf	Eucerinum O/W-Gr...	41830108WA	31539	60	entfällt
Beiersdorf	Eucerinum O/W-Gr...	64030208WA	33213	40	entfällt
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Gr...	31230108WA	30993	40	entfällt
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Gr...	53430208WA	32767	40	entfällt
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Gr...	83730208WA	34359	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] Hydroc...	I013	30725	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] Hydroc...	N013	31089	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] Hydroc...	T052	33208	40	entfällt
Galderma Labo...	Excipial [®] Lipocr...	V051	33636	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] Lipocr...	I011	30726	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] Lipocr...	N017	31088	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] Lipocr...	R011	31520	60	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] Lipocr...	T081	33207	40	entfällt
Galderma Labo...	Excipial [®] U Lipo...	T122	33270	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] U Lipo...	M042	30732	60	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] U Lipo...	N031	31067	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] U Lipo...	N085	31280	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] U10 Li...	M021	30733	60	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] U10 Li...	N025	31066	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] U10 Li...	N047	31281	40	entfällt
Fontapharm	Fabitol [®] Basis C...	6RWW2	31082	40	entfällt
Fontapharm	Fabitol [®] Basis C...	GWWL3	31576	60	entfällt
Fontapharm	Fabitol [®] Basis C...	GLWD5	33221	40	entfällt
Hans Karrer G...	Hans Karrer Lipo...	15003	33194	40	entfällt
Hans Karrer G...	Hans Karrer Lipo...	15005	33195	40	entfällt
Hans Karrer G...	Hans Karrer Lipo...	18002	34117	40	entfällt
Hans Karrer G...	Hans Karrer Lipo...	15003	31730	60	entfällt
Hans Karrer G...	Hans Karrer Lipo...	15008	31873	60	entfällt
Hans Karrer G...	Hans Karrer Lipo...	18005	34119	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Hautmilch	433240	31511	60	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Hautmilch	511750	31874	60	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Hautmilch	707930	34043	40	entfällt
Spirig Pharma	Lipoderm [®] Lotion	K057	30635	40	entfällt
Spirig Pharma	Lipoderm [®] Lotion	M065	31072	40	entfällt
Spirig Pharma	Lipoderm [®] Lotion	R023	31535	60	entfällt
Intendis	Neribas [®] Creme	21076A	30634	40	entfällt
Intendis	Neribas [®] Creme	21076A	31050	40	entfällt
Intendis	Neribas [®] Creme	21076A	31095	40	entfällt
Infectopharm	Neuroderm [®] Pfleg...	S041204.1	31070	40	entfällt
Infectopharm	Neuroderm [®] Pfleg...	S031505.1	31772	60	entfällt
Infectopharm	Neuroderm [®] Pfleg...	S071706.1	34044	40	entfällt
Infectopharm	Neuroderm [®] Pfleg...	S041214.1	30722	40	entfällt
Infectopharm	Neuroderm [®] Pfleg...	S021307.1	31102	40	entfällt
Infectopharm	Neuroderm [®] Pfleg...	S101428.1	31761	60	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 3470 Spektren von 76 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Salben*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 73 verschiedenen Chargen.
- 20 495 Spektren aus insgesamt 419 Chargen von 135 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 2220 Spektren von 56 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Salben*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 38 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Actavis	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	158584	32179	40
Actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	072013	30736	40
Actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	040116	32999	40
Actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	150818	34363	40
Allergika	Allergika [®] – Basiscreme	09/072022	33670	40
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	63351A	32928	40
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	63354A	33435	40
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	53075A	32715	40
Taoasis	Basiscreme Taoasis	161124-6322	32944	40
P&M Cosmetics	Dermatest Basis Salbe	120911	30737	40
P&M Cosmetics	Dermatest Basis Salbe	070615	31053	20
P&M Cosmetics	Dermatest Basis Salbe	231115	31288	40
P&M Cosmetics	Dermatest Basis Salbe	260820	34032	40
Sanofi aventis	Dermatop [®] Basiscreme	5F057A	32717	40
Sanofi aventis	Dermatop [®] Basiscreme	7F069A	33966	40
Koko	DMS [®] -Basiscreme Classic	L003E16	32788	40
Koko	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L037K16	33433	40
Koko	DMS [®] -Basiscreme High Classic...	L018D16	32827	40
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	72630108WA	33629	40
Spirig Pharma	Excipial [®] Hydrocreme	50235	33982	40
Galderma Laboratorium G...	Excipial [®] U Lipolotio	V011	33298	40
Spirig Pharma	Excipial [®] U Lipolotio	T122	33204	40
Spirig Pharma	Excipial [®] U10 Lipolotio	T072	33205	40
Spirig Pharma	Excipial [®] U10 Lipolotio	50393	33980	40
Fontapharm	Fabitol [®] Basis Creme	GRWW1	30835	40

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fontapharm	Fabitol [®] Basis Creme	GLWD4	33869	40
Hans Karrer GmbH	Hans Karrer Lipocreme MikroS...	17001	33196	40
Hans Karrer GmbH	Hans Karrer Lipocreme MikroS...	16002	33197	40
Hans Karrer GmbH	Hans Karrer Lipolotion Mikro...	16005	32753	40
Hans Karrer GmbH	Hans Karrer Lipolotion Mikro...	18004	34118	40
Dr. Wolff	Linola [®] Hautmilch	606430	32765	40
Dr. Wolff	Linola [®] Hautmilch	609202	33258	40
Spirig Pharma	Lipoderm [®] Lotion	V012	33248	40
Spirig Pharma	Lipoderm [®] Lotion	V042	33985	40
Jenapharm	Neribas [®] Creme	YY01FX3	33289	40
Jenapharm	Neribas [®] Creme	YY01X64	33951	40
Infectopharm	Neuroderm [®] Pflege Lotio	S111514.1	32740	40
Infectopharm	Neuroderm [®] Pflege Lotio	S081610.1	33286	40
Infectopharm	Neuroderm [®] Pflegecreme	S051612.1	32905	40
Actavis	Abitima [®] clinic Gesichtsceme	158584	32723	40
Actavis	Abitima [®] clinic Gesichtsceme	158584	32998	40
Actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	040116	33791	40
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	53075A	32926	40
Taoasis	Basiscreme Taoasis	161124-6322	32945	40
Koko	DMS [®] -Basiscreme Classic	L003E16	32826	40
Koko	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L003H16	32789	40
Koko	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L037K16	33434	40
Beiersdorf	Eucerinum O/W-Grundlage	64030208WA	33212	40
Beiersdorf	Eucerinum O/W-Grundlage	64030208WA	33850	40
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	72630108WA	33922	40
Spirig Pharma	Excipial [®] Hydrocreme	I013	30836	40
Spirig Pharma	Excipial [®] Hydrocreme	N013	31277	40
Galderma Laboratorium G...	Excipial [®] Lipocreme	V051	33637	40
Spirig Pharma	Excipial [®] Lipocreme	N017	31276	40
Galderma Laboratorium G...	Excipial [®] U Lipolotio	T122	33269	40
Infectopharm	Neuroderm [®] Pflegecreme	S051612.1	32906	40

- 18241 Spektren aus insgesamt 392 Chargen von 179 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1521 Spektren von 210 *Apo-Ident*-Kunden aus 722 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Salben*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 650 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
actavis	Abitima [®] clinic Gesichtsceme	148496	2
actavis	Abitima [®] clinic Gesichtsceme	148495	1
actavis	Abitima [®] clinic Gesichtsceme	150202	1
actavis	Abitima [®] clinic Gesichtsceme	150203	2
Actavis	Abitima [®] clinic Gesichtsceme	160670	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Actavis / Anzag	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	148024	1
Actavis / Anzag	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	148503	1
Actavis / Anzag	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	150237	1
Actavis / Gehe	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	161904	3
Actavis / Noweda	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	142371	1
actavis group	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	161468	1
Actavis/Gehe	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	148495	1
Actavis/GEHE	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	148051	1
Actavis/Noweda	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	161423	1
actavis/Phönix	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	164225	1
Actavis/Phönix	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	159274	2
Actavis/Phönix	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	164225	1
Caelo	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	146735	1
Caelo	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	149666	2
Caelo	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	161468	2
Caelo	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	170180	1
Fagron	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	150204	1
Noweda	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	146735	1
Persano/Gehe	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	57792	1
Phoenix/actavis	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	148460	1
Puren Pharma	Abitima [®] clinic Gesichtscreme	169357	1
A.H.D.	Abitima [®] clinic Körpercreme	260515	2
Abitima	Abitima [®] clinic Körpercreme	52015/051112	1
actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	20912	2
actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	60513	2
actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	140113	1
actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	70513	1
actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	110517	1
Actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	20912	1
Actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	31114	2
Actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	10915	4
Actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	31015	2
Actavis	Abitima [®] clinic Körpercreme	32018	1
Actavis / Gehe	Abitima [®] clinic Körpercreme	110712	1
Actavis Deutschland GmbH	Abitima [®] clinic Körpercreme	350313	2
Actavis Deutschland GmbH	Abitima [®] clinic Körpercreme	31015	1
Actavis Deutschland GmbH	Abitima [®] clinic Körpercreme	121115	1
Actavis Group PTC	Abitima [®] clinic Körpercreme	260515	1
Actavis/ Gehe	Abitima [®] clinic Körpercreme	60513	1
actavis/ebert	Abitima [®] clinic Körpercreme	110712	1
actavis/Gehe	Abitima [®] clinic Körpercreme	112015	1
actavis/Gehe	Abitima [®] clinic Körpercreme	110712	2
actavis/Gehe	Abitima [®] clinic Körpercreme	60513	1
Actavis/Gehe	Abitima [®] clinic Körpercreme	51112	1
Actavis/Gehe	Abitima [®] clinic Körpercreme	81013	1
Actavis/Noweda	Abitima [®] clinic Körpercreme	21015	1
Actavis/Sanacorp	Abitima [®] clinic Körpercreme	110712	1
APL swift Service/AHD	Abitima [®] clinic Körpercreme	251118	1
APL swift Service/Sanac...	Abitima [®] clinic Körpercreme	90118	1
Astellas Pharma	Abitima [®] clinic Körpercreme	190213	1
Balkanpharma	Abitima [®] clinic Körpercreme	90118	2
Caelo	Abitima [®] clinic Körpercreme	40116	1
GEHE	Abitima [®] clinic Körpercreme	100116	2
GEHE	Abitima [®] clinic Körpercreme	331017	2
Puren Ph./Gehe	Abitima [®] clinic Körpercreme	131118	1
Puren Pharma GmbH	Abitima [®] clinic Körpercreme	131118	2
Puren Pharma GmbH	Abitima [®] clinic Körpercreme	13118	1
Puren Pharma/Noweda	Abitima [®] clinic Körpercreme	90118	1
Roche/AHD	Abitima [®] clinic Körpercreme	142620	1
Sanacorp	Abitima [®] clinic Körpercreme	210612	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Abitima [®] clinic Körpercreme	70512	1
Sanacorp	Abitima [®] clinic Körpercreme	51112	1
Sanacorp	Abitima [®] clinic Körpercreme	12015/110/12	1
Sanacorp	Abitima [®] clinic Körpercreme	140113	1
All.Heal./Chiesi	Asche Basis [®] Creme	24218A	1
Alliance Healthcare	Asche Basis [®] Creme	33237A	1
Alliance Healthcare	Asche Basis [®] Creme	33240A	1
Anzag	Asche Basis [®] Creme	23204A	1
Anzag/ Chiesi	Asche Basis [®] Creme	42269A	1
Anzag/ Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Creme	42272A	1
Anzag/ Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Creme	42273A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	41265B	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	52323a	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	53331A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	61341A	2
Caelo	Asche Basis [®] Creme	71372A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	74398A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	83411A	2
Caelo	Asche Basis [®] Creme	82409A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	61340A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	52306A	3
Caelo	Asche Basis [®] Creme	61337A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	31226A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	64364A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	20170829Ma4	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	52322A	3
Caelo	Asche Basis [®] Creme	53330A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	73386A	2
Caelo	Asche Basis [®] Creme	31227A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	64363A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	61338A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	74391A	1
Caelo	Asche Basis [®] Creme	81402A	3
Chiese	Asche Basis [®] Creme	24221A	1
Chiese	Asche Basis [®] Creme	41259A	1
Chiese / Gehe	Asche Basis [®] Creme	74392A	1
chiesi	Asche Basis [®] Creme	71374A	1
chiesi	Asche Basis [®] Creme	82407A	1
chiesi	Asche Basis [®] Creme	83413A	1
chiesi	Asche Basis [®] Creme	84422A	1
chiesi	Asche Basis [®] Creme	84423A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	23204A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	24214A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	24219A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	23206A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	31227A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	14178A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	32236A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	32235A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	32233A	4
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	31232A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	24217A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	33237A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	33240A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	33243A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	34249A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	34250A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	34251A	3
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	34248A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	33239A	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	41258A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	41261A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	42270A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	41260A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	30102014A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	42272A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	42271A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	43280A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	43278A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	42275A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	43287A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	43279A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	51300A	4
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	51294A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	51296A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	51305A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	52307A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	52308A	3
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	52309A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	52322A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	53331A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	52310A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	53326A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	54332A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	53330A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	61338A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	53329A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	62343A	3
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	63347A	5
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	63354A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	63350A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	64357A	3
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	63355A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	64360A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	64362A-20170704Ma4	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	71374A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	71370A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	72380A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	72378A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	72383A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	73387A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	74390A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	74393A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	74392A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	74398A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	81400A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	1(81404A)	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	81399A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	81401A	4
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	81402A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	83411A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	84417A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	84424A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	83413A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	41264A	1
chiesi-	Asche Basis [®] Creme	71372A20171127Ma13	1
chiesi-	Asche Basis [®] Creme	72376A-20180830Ma8	1
Chiesi / Alliance Healt...	Asche Basis [®] Creme	82410A	1
Chiesi / Gehe	Asche Basis [®] Creme	33244A	1
Chiesi / Gehe	Asche Basis [®] Creme	34252A	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Chiesi / Gehe	Asche Basis [®] Creme	41265A	1
Chiesi / Gehe	Asche Basis [®] Creme	43281A	1
Chiesi / Gehe	Asche Basis [®] Creme	42273A	1
Chiesi / Gehe	Asche Basis [®] Creme	51292A	1
Chiesi / Gehe	Asche Basis [®] Creme	52314A	1
chiesi / Noweda	Asche Basis [®] Creme	23213A	1
chiesi / Noweda	Asche Basis [®] Creme	31222A	1
chiesi / Noweda	Asche Basis [®] Creme	31225A	1
chiesi / Noweda	Asche Basis [®] Creme	34250A	1
Chiesi / Noweda	Asche Basis [®] Creme	33238A	1
Chiesi / Noweda	Asche Basis [®] Creme	33246A	1
Chiesi / Phoenix	Asche Basis [®] Creme	51300A	1
Chiesi / Phoenix	Asche Basis [®] Creme	52323A	2
Chiesi / Phoenix WE: 06...	Asche Basis [®] Creme	53325A	1
chiesi / Jenne	Asche Basis [®] Creme	31227a	1
chiesi gmbh	Asche Basis [®] Creme	72380A	1
chiesi gmbh	Asche Basis [®] Creme	82410A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Creme	24214A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Creme	52319A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Creme	61335A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Creme	72379A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Creme	74394A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Creme	81402A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Creme	82407A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Creme	91426A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Creme	84419A	1
Chiesi GmbH / Anzag	Asche Basis [®] Creme	22196A	1
Chiesi GmbH / Anzag	Asche Basis [®] Creme	31222A	1
Chiesi GmbH / Anzag	Asche Basis [®] Creme	31230A	1
Chiesi GmbH / Anzag	Asche Basis [®] Creme	31229A	1
Chiesi GmbH / Anzag	Asche Basis [®] Creme	31231A	2
Chiesi GmbH / Anzag	Asche Basis [®] Creme	33244A	1
Chiesi GmbH / Anzag	Asche Basis [®] Creme	34249A	1
Chiesi GmbH / Anzag	Asche Basis [®] Creme	41260A	1
Chiesi GmbH / Anzag	Asche Basis [®] Creme	41261A	1
Chiesi GmbH / Anzag	Asche Basis [®] Creme	42268A	2
Chiesi GmbH / Anzag	Asche Basis [®] Creme	74394A	1
Chiesi GmbH / Sanacorp	Asche Basis [®] Creme	34247A	1
Chiesi GmbH/ Alliance H...	Asche Basis [®] Creme	83415A	1
Chiesi Sanacorp	Asche Basis [®] Creme	81404A	1
Chiesi/	Asche Basis [®] Creme	41266A	1
Chiesi/ Fiebig	Asche Basis [®] Creme	63356A	1
Chiesi/ Fiebig	Asche Basis [®] Creme	64363A	2
Chiesi/ Fiebig	Asche Basis [®] Creme	72376A	2
Chiesi/ Fiebig	Asche Basis [®] Creme	74392A	1
Chiesi/ Now	Asche Basis [®] Creme	33240A	1
Chiesi/ Now	Asche Basis [®] Creme	41259A	1
Chiesi/ Now	Asche Basis [®] Creme	42273A	1
Chiesi/ Now	Asche Basis [®] Creme	43283A	2
Chiesi/ Now	Asche Basis [®] Creme	43282A	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	51294a	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	52307A	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	170420AB/63353A	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	170601ABC/64357A	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	170628ABC/64362A	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	170706ABC/64361A	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	170816AB/64364A	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	170927AB/71370A	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	171025AB/71371A	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	71371A	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	171215ABC/72376A	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	171228ABC/72376A	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	180219AB/72379A	1
Chiesi/ Noweda	Asche Basis [®] Creme	73389A	1
Chiesi/ phoenix	Asche Basis [®] Creme	33239A	1
Chiesi//Phönix	Asche Basis [®] Creme	63354A	1
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Creme	31222A	1
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Creme	31223A	1
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Creme	31224A	1
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Creme	31228A	2
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Creme	32234A	1
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Creme	32235A	1
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Creme	33238A	1
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Creme	33242A	1
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Creme	34247A	1
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Creme	81404A	1
Chiesi/Alliance Healthc...	Asche Basis [®] Creme	44290A	4
Chiesi/Alliance Healthc...	Asche Basis [®] Creme	52323A	4
Chiesi/Alliance Healthc...	Asche Basis [®] Creme	53329A	1
Chiesi/Anzag	Asche Basis [®] Creme	24221A	1
Chiesi/Anzag	Asche Basis [®] Creme	53327A	1
Chiesi/Ebert	Asche Basis [®] Creme	31224A	1
Chiesi/Fiebig	Asche Basis [®] Creme	74396A	1
Chiesi/Fiebig	Asche Basis [®] Creme	81400A	2
chiesi/gehe	Asche Basis [®] Creme	32236A	1
chiesi/gehe	Asche Basis [®] Creme	31228A	1
chiesi/gehe	Asche Basis [®] Creme	33246A	2
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	24218A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	24221A	4
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	31224A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	32233A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	34248A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	34253A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	41260A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	41262A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	42271A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	51301A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	52307A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	63350A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	71371A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	72379A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	72381A	2
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	73388A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	74390A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	81400A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	81401A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	81402A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	82408A	2
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	82409A	2
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	84420A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	83413A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	941426A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	91426A	2
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	91430A	2
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Creme	91429A	1
Chiesi/Insel	Asche Basis [®] Creme	74391A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	31224A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	31229A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	31232A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	33237A	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	34247A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	41258A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	42275A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	43280A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	44288A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	52318A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	52318a	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	53329A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	170421AB/63353A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	171211AB/72376A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	180112ABC/72378A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	180322AB/72382A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Creme	74394A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Creme	24215A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Creme	31227A	2
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Creme	31225A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Creme	31229A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Creme	32233A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Creme	43278A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Creme	71368A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Creme	72377A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Creme	72383A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Creme	74394A	1
Chiesi/Phönix	Asche Basis [®] Creme	53329A	1
Chiesi/Phönix	Asche Basis [®] Creme	72385A	1
Chiesi/Phönix	Asche Basis [®] Creme	81400A	1
Chiesi/Phönix	Asche Basis [®] Creme	81401A	2
Chiesi/Phönix	Asche Basis [®] Creme	83416A	1
Chiesi/Phönix	Asche Basis [®] Creme	92435A	1
Chiesi/Phönix WE:19.05...	Asche Basis [®] Creme	64357A	1
Chiesi/Phönix WE:20.06...	Asche Basis [®] Creme	64362A	2
Chiesi/Phönix WE:27.05...	Asche Basis [®] Creme	52309A	1
Chiesi/Sanacorp	Asche Basis [®] Creme	31227A	1
Chiesi/Sanacorp	Asche Basis [®] Creme	51305A	3
Chiesi/Sanacorp	Asche Basis [®] Creme	74394A	1
Chiesi/Sanacorp	Asche Basis [®] Creme	84418A	1
Chiesi/Sanacorp WE:06.0...	Asche Basis [®] Creme	52317A	1
Chiesi/V.d.L.	Asche Basis [®] Creme	34250A	1
Chiesi-Fa.Gehe	Asche Basis [®] Creme	71372A	1
Chiesi-Fa.Gehe	Asche Basis [®] Creme	81401A-A20190115Ma11	1
Chiesi-Fa.Gehe 19.6.18	Asche Basis [®] Creme	74391A-20180830Ma7	1
Chisi	Asche Basis [®] Creme	23203A	1
Chisie/ Jenne	Asche Basis [®] Creme	91431A	1
Euro OTC	Asche Basis [®] Creme	3229A	1
Euro OTC	Asche Basis [®] Creme	61337A	2
Fa.Gehe	Asche Basis [®] Creme	20160727Ma4	1
Fagron	Asche Basis [®] Creme	63353A	1
Fiebig	Asche Basis [®] Creme	83413A	3
Fiebig	Asche Basis [®] Creme	91428A	2
Fiebig	Asche Basis [®] Creme	84421A	1
Fiebig	Asche Basis [®] Creme	84420A	1
Gehe	Asche Basis [®] Creme	32236A	1
Gehe	Asche Basis [®] Creme	33244A	1
Gehe	Asche Basis [®] Creme	64358A	2
Gehe	Asche Basis [®] Creme	64360A	1
GEHE	Asche Basis [®] Creme	73387A	2
GEHE	Asche Basis [®] Creme	81399A	1
GEHE	Asche Basis [®] Creme	82410A	1
Gehe/Chesie	Asche Basis [®] Creme	52318A	2
Gehe/Chiesi	Asche Basis [®] Creme	32233A	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe/Chiesi	Asche Basis [®] Creme	51296A	1
Gehe-Chiesi	Asche Basis [®] Creme	52308A	1
Hedinger	Asche Basis [®] Creme	74398A	1
Ichthyol/Sanacorp	Asche Basis [®] Creme	24221A	1
Insel	Asche Basis [®] Creme	72378A	1
Kremer	Asche Basis [®] Creme	71367A	3
Lamotte / Gehe	Asche Basis [®] Creme	34247A	1
noweda/chiesi	Asche Basis [®] Creme	52306A	1
Phoenix	Asche Basis [®] Creme	53331A	1
Phoenix	Asche Basis [®] Creme	54332A	1
Phoenix WE 13.04.17 -7,...	Asche Basis [®] Creme	63353A	2
Phoenix WE: 08.11.17 10...	Asche Basis [®] Creme	71372A	1
Phoenix WE: 09.10.17 50...	Asche Basis [®] Creme	71368A	1
Phoenix/Chiesi	Asche Basis [®] Creme	33246A	1
Phoenix/Chiesi	Asche Basis [®] Creme	61333A	1
Phoenix/Chiesi	Asche Basis [®] Creme	64358A	1
Phönix	Asche Basis [®] Creme	322344	1
PHÖNIX	Asche Basis [®] Creme	62343A	1
PHÖNIX	Asche Basis [®] Creme	73386A	1
phönix WE: 28.08.17 EK...	Asche Basis [®] Creme	64365A	2
PhönixWE:3.02.2017 EK...	Asche Basis [®] Creme	63350A	1
Sanacoro W.E:01.03.18 ...	Asche Basis [®] Creme	72379A	2
Sanacoro W.E:01.03.18 ...	Asche Basis [®] Creme	72378A	1
SANACORP	Asche Basis [®] Creme	84417A	2
SANACORP	Asche Basis [®] Creme	92435A	1
Sanacorp /100ml	Asche Basis [®] Creme	72382A	2
Sanacorp EK:8,07 EUR...	Asche Basis [®] Creme	64364A	1
Sanacorp EK:8,07 EUR...	Asche Basis [®] Creme	64363A	1
Sanacorp W.E: 02.02.18 ...	Asche Basis [®] Creme	72377A	1
Sanacorp WE 20.02.17 -7...	Asche Basis [®] Creme	63351A	3
WE Sanacorp	Asche Basis [®] Creme	61341A	1
WE: Phoenix 07.10.2016 ...	Asche Basis [®] Creme	61340A	1
WE: Phoenix 23.09.2016 ...	Asche Basis [®] Creme	61339A	1
WE:Phönix28.07.2016 E...	Asche Basis [®] Creme	61336A	1
Wolff/Gehe	Asche Basis [®] Creme	71366A	1
Wolff/Gehe	Asche Basis [®] Creme	64365A-20171106Ma10	1
Caelo	Asche Basis [®] Lotio	33055A	3
Caelo	Asche Basis [®] Lotio	32054A	1
Caelo	Asche Basis [®] Lotio	53072A	1
Caelo	Asche Basis [®] Lotio	53073A	1
Caelo	Asche Basis [®] Lotio	73089A	1
Chiese	Asche Basis [®] Lotio	41060A	1
chiesi	Asche Basis [®] Lotio	84095A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	333056A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	32054A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	41059A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	43066A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	53072A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	53075A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	53073A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	61077A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	75085A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	73088A	2
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	82094A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Lotio	53071A	3
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Lotio	53072A	2
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Lotio	53074A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Lotio	61076A	2
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Lotio	63078A	2
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Lotio	63079A	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Lotio	63980A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Lotio	73087A	1
Chiesi GmbH / Phönix	Asche Basis [®] Lotio	51067A	1
Chiesi GmbH/Gehe	Asche Basis [®] Lotio	53072A	1
Chiesi/ Fiebig	Asche Basis [®] Lotio	63980A	1
Chiesi/ Phönix	Asche Basis [®] Lotio	43066A	1
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Lotio	24049A	1
Chiesi/E+J	Asche Basis [®] Lotio	64082A	1
Chiesi/Fa.Gehe	Asche Basis [®] Lotio	53075A	1
Chiesi/Fiebig	Asche Basis [®] Lotio	53073A	2
Chiesi/Fiebig	Asche Basis [®] Lotio	53074A	1
Chiesi/Fiebig	Asche Basis [®] Lotio	63980A	1
chiesi/gehe	Asche Basis [®] Lotio	33056A	2
chiesi/gehe	Asche Basis [®] Lotio	34058A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Lotio	23047A	1
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Lotio	61077A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Lotio	52070A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Lotio	53071A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Lotio	64082A	1
Chiesi/Phönix	Asche Basis [®] Lotio	53071A	1
Chiesi/Phönix	Asche Basis [®] Lotio	53073A	1
Chiesi/Phönix	Asche Basis [®] Lotio	63078A	1
Chiesi/Phönix	Asche Basis [®] Lotio	63981A	1
Chiesi/Phönix	Asche Basis [®] Lotio	73086A	1
Chiesi/Anzag	Asche Basis [®] Lotio	32054A	1
Chiesi-Fa.Gehe	Asche Basis [®] Lotio	64082A-20180112Ma3	1
Chiesi-Fa.Gehe	Asche Basis [®] Lotio	73086A-20180206Ma8	1
Chiesi-Fa.Gehe	Asche Basis [®] Lotio	73087A-20180206Ma9	1
Chiesi-Fa.Gehe	Asche Basis [®] Lotio	82093A-A20181115Ma1	1
Chiesi-Fa.Gehe 19.7.18	Asche Basis [®] Lotio	74090A-20180830Ma10	1
Fa.Gehe	Asche Basis [®] Lotio	20160727Ma5	1
Fiebig	Asche Basis [®] Lotio	91097A	1
Caelo	Asche Basis [®] Lotio	63078A	1
Fiebig/Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	71083A	1
Fiebig/Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	71084A	3
Fiebig/Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	73087A	2
Fiebig/Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	84095A	1
Gehe Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	53075A-20160615Ma5	1
gehe/Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	43066A	1
Gehe20.10.15	Asche Basis [®] Lotio	52070A	1
Noweda	Asche Basis [®] Lotio	63980A	1
Phoenix	Asche Basis [®] Lotio	52069A	1
PHÖNIX	Asche Basis [®] Lotio	91098A	1
/Sanacorp	Basiscreme Taoasis	180718-7100	4
Bombastus	Basiscreme Taoasis	180307	1
Caelo	Basiscreme Taoasis	171127-7290	1
Caelo	Basiscreme Taoasis	170110-6322	1
Taoasis	Basiscreme Taoasis	150219-4350	1
Taoasis	Basiscreme Taoasis	150326-5079	1
Taoasis	Basiscreme Taoasis	160201-6027	1
Taoasis	Basiscreme Taoasis	161124-6322	1
Taoasis	Basiscreme Taoasis	170110-6322	1
Taoasis	Basiscreme Taoasis	170317-7031	1
Taoasis	Basiscreme Taoasis	170517-7100	1
Taoasis	Basiscreme Taoasis	171127-7290	1
Taoasis	Basiscreme Taoasis	181204-8333	1
Taoasis GmbH/ Taoasis	Basiscreme Taoasis	190916-9182	1
Taoasis/Sanacorp	Basiscreme Taoasis	170317-7031	3
Taoasis/Sanacorp	Basiscreme Taoasis	170517-7100	2
Taoasis/Sanacorp	Basiscreme Taoasis	1807187100	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis/Sanacorp	Basiscreme Taoasis	171127-7290	10
Taoasis/Sanacorp	Basiscreme Taoasis	180924-8114	1
Taoasis/Sanacorp	Basiscreme Taoasis	180515-8030	1
Caelo	Dermatest Basis Salbe	121217	1
Leyh GmbH	Dermatest Basis Salbe	121217	1
P&M	Dermatest Basis Salbe	241115	1
P&M Cosmetics	Dermatest Basis Salbe	210915	1
P&M Cosmetics/Alliance ...	Dermatest Basis Salbe	152241	1
P&M Cosmetics/Anzag	Dermatest Basis Salbe	122631	1
p&m cosmetics/gehe	Dermatest Basis Salbe	200419	1
Sanacorp	Dermatest Basis Salbe	70615	1
Klindwort Apotheke Rath...	Dermatop [®] Basiscreme	8F075A	1
Sanofi	Dermatop [®] Basiscreme	4F046A	1
Sanofi / Gehe	Dermatop [®] Basiscreme	4F046A	1
Sanofi Aventis	Dermatop [®] Basiscreme	4F046A	1
Sanofi/Anzag	Dermatop [®] Basiscreme	5F051A	1
Sanofi/Anzag	Dermatop [®] Basiscreme	5F056A	1
Sanofi/Gehe	Dermatop [®] Basiscreme	4F050A	1
Sanofi/Noweda	Dermatop [®] Basiscreme	5F056A	1
Sanofi/Phönix	Dermatop [®] Basiscreme	5F051A	1
KOKO GmbH	DMS [®] -Basiscreme Classic	L003E16	1
KOKO GmbH	DMS [®] -Basiscreme Classic	L005A14	1
KOKO GmbH & Co KG	DMS [®] -Basiscreme Classic	L062H18	6
KOKO GmbH & Co KG	DMS [®] -Basiscreme Classic	L036I18	2
KOKO GmbH & Co KG	DMS [®] -Basiscreme Classic	L036I18	2
KOKO GmbH & Co KG	DMS [®] -Basiscreme Classic	L036I18	1
koko GmbH EK: EUR 38,30 /...	DMS [®] -Basiscreme Classic	L008F17	1
Koko GmbH&Co KG	DMS [®] -Basiscreme Classic	L038J16	1
Caelo	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L010J15	1
Caelo	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L047I17	4
KOKO	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L031A14	1
Koko GmbH	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L019H17	1
Koko GmbH	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L033J17	3
Koko GmbH	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L031D18	1
Koko GmbH	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L031A14	1
KOKO GmbH	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L010E17	10
KOKO GmbH	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L019H17	5
KOKO GmbH	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L008K17	5
KOKO GmbH	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L028c18	5
KOKO GmbH	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L042E18	5
KOKO GmbH	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L053f18	3
KOKO GmbH	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L050I18	5
KOKO GmbH	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L030L16	3
KOKO GmbH & Co. KG	DMS [®] -Basiscreme High Classic	L054B16	1
Koko GmbH	DMS [®] -Basiscreme High Classic...	L035F17	1
KOKO GmbH & Co. KG	DMS [®] -Basiscreme High Classic...	L018D16	1
Beiersdorf	Eucerinum O/W-Grundlage	24830308WA	1
Beiersdorf	Eucerinum O/W-Grundlage	319030108WA	1
Beiersdorf AG	Eucerinum O/W-Grundlage	2483030308WA	1
Beiersdorf AG	Eucerinum O/W-Grundlage	24830308WA	1
Beiersdorf AG / Allianc...	Eucerinum O/W-Grundlage	64030208WA	1
Beiersdorf AG/Noweda	Eucerinum O/W-Grundlage	53430208WA	1
Beiersdorf/AHD	Eucerinum O/W-Grundlage	51630108WA	1
Beiersdorf/AHD	Eucerinum O/W-Grundlage	64030208WA	1
Beiersdorf/Gehe	Eucerinum O/W-Grundlage	31930108WA	1
Beiersdorf/Gehe	Eucerinum O/W-Grundlage	80230108WA	1
Beiersdorf/Gehe	Eucerinum O/W-Grundlage	84030208WA	1
Beiersdorf/kehr	Eucerinum O/W-Grundlage	72630108WA	1
Beiersdorf/Kehr	Eucerinum O/W-Grundlage	53430208WA	3
Beiersdorf/Kehr	Eucerinum O/W-Grundlage	61130108WA	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Beiersdorf/VDL	Eucerinum O/W-Grundlage	64030208WA	1
Caelo	Eucerinum O/W-Grundlage	31930108WA	1
Caelo	Eucerinum O/W-Grundlage	64030208WA	1
Caelo	Eucerinum O/W-Grundlage	13730308WA	1
Allianz Healthcare	Eucerinum W/O-Grundlage	64030108wa	1
Caelo	Eucerinum W/O-Grundlage	53430208WA	4
Baiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	24830208WA	1
Baiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	41839108WA	1
Baiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	43430208WA	1
BDF	Eucerinum W/O-Grundlage	31230108WA	1
BDF	Eucerinum W/O-Grundlage	41830108WA	1
BDF / Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	43430208WA	1
BDF / Sanacorp	Eucerinum W/O-Grundlage	21430108WA	1
Beiersdor	Eucerinum W/O-Grundlage	541830108WA	1
beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	31230108WA	1
beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	24830208WA	1
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	21430108WA	2
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	24830208WA	1
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	32930208WA	4
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	31230108wa	1
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	34930308WA	5
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	51630108WA	8
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	24072015A	1
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	516301328wa	1
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	64030108WA	2
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	72630108WA	6
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	80330108WA	1
Beiersdorf / Alliance h...	Eucerinum W/O-Grundlage	72630108WA	1
Beiersdorf / Phoenix	Eucerinum W/O-Grundlage	80330108WA	1
Beiersdorf / Phönix	Eucerinum W/O-Grundlage	53430208WA	1
Beiersdorf /AHC	Eucerinum W/O-Grundlage	83730208WA	1
Beiersdorf AG	Eucerinum W/O-Grundlage	32930208WA	3
Beiersdorf AG	Eucerinum W/O-Grundlage	34930308WA	1
Beiersdorf AG	Eucerinum W/O-Grundlage	41830108WA	1
Beiersdorf AG	Eucerinum W/O-Grundlage	51630108WA	3
Beiersdorf AG	Eucerinum W/O-Grundlage	80330108WA	1
Beiersdorf AG	Eucerinum W/O-Grundlage	3730208WA	1
Beiersdorf AG/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	31230108WA	1
Beiersdorf/ Phoenix	Eucerinum W/O-Grundlage	64030108WA	1
Beiersdorf/ Sanacorp	Eucerinum W/O-Grundlage	418301087WA	1
Beiersdorf/ Vedono	Eucerinum W/O-Grundlage	34930308WA	1
Beiersdorf/Alliance	Eucerinum W/O-Grundlage	72630108WA	1
Beiersdorf/Alliance Hea...	Eucerinum W/O-Grundlage	72630108WA	1
Beiersdorf/Anzag	Eucerinum W/O-Grundlage	31230108WA	1
Beiersdorf/Gehe	Eucerinum W/O-Grundlage	43430208WA	1
Beiersdorf/Gehe	Eucerinum W/O-Grundlage	83730308WA	1
Beiersdorf/Kehr	Eucerinum W/O-Grundlage	64030108WA	1
Beiersdorf/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	34930308WA	1
Beiersdorf/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	41830108Wa	1
Beiersdorf/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	41830108WA	1
Beiersdorf/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	51630108WA	4
Beiersdorf/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	51630108wa	1
Beiersdorf/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	53430208WA	5
Beiersdorf/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	64030108WA	1
Beiersdorf/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	72630108VVA	1
Beiersdorf/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	72630108WA	1
Beiersdorf/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	726300108WA	1
Beiersdorf/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	80330108WA	1
Beiersdorf/Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	83730208WA	1
Beiersdorf/Phoenix	Eucerinum W/O-Grundlage	34930308WA	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Beiersdorf/Phönix	Eucerinum W/O-Grundlage	53430208WA	1
Beiersdorf/Phönix	Eucerinum W/O-Grundlage	80330108WA	2
Beiersdorf/Sanacorp	Eucerinum W/O-Grundlage	31230108WA	1
BeiersdorfPhoenix	Eucerinum W/O-Grundlage	31230108WA	1
Caelo	Eucerinum W/O-Grundlage	51630108wa	1
Caelo	Eucerinum W/O-Grundlage	41830108WA	3
Caelo	Eucerinum W/O-Grundlage	21430108WA	1
Caelo	Eucerinum W/O-Grundlage	72630108Wa	1
Caelo	Eucerinum W/O-Grundlage	51630108WA	1
Caelo	Eucerinum W/O-Grundlage	51630108	1
eucerinum	Eucerinum W/O-Grundlage	41830108WA	1
Gehe	Eucerinum W/O-Grundlage	32930208WA	1
Gehe/Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	51630108WA	1
Caelo	Eucerinum W/O-Grundlage	64030108WA	2
Ichthyol-Gesellschaft	Eucerinum W/O-Grundlage	80330108WA	1
Noweda	Eucerinum W/O-Grundlage	72630108WA	4
Noweda/BDF	Eucerinum W/O-Grundlage	51630108WA	1
Ph.Eur.8.0	Eucerinum W/O-Grundlage	41830108WA	1
Rondell Apotheke	Eucerinum W/O-Grundlage	51630108WA	1
Sanacorp/Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	80330108WA	1
AHD	Excipial [®] Hydrocreme	R011	1
Alliance/Spirig	Excipial [®] Hydrocreme	N043	1
Caelo	Excipial [®] Hydrocreme	V071	2
Caelo	Excipial [®] Hydrocreme	R045	1
Chiesi/Phoenix	Excipial [®] Hydrocreme	L0TV071	1
Fa.Gehe	Excipial [®] Hydrocreme	20160727Ma3	1
Galderma	Excipial [®] Hydrocreme	S054	1
Galderma	Excipial [®] Hydrocreme	T052	1
Galderma	Excipial [®] Hydrocreme	L0TV051	1
Galderma	Excipial [®] Hydrocreme	V051	2
Galderma	Excipial [®] Hydrocreme	L0TV071	1
Galderma	Excipial [®] Hydrocreme	L0TV072	1
Galderma	Excipial [®] Hydrocreme	50782	2
Galderma	Excipial [®] Hydrocreme	50634	2
Galderma	Excipial [®] Hydrocreme	50564	1
Galderma /Phönix	Excipial [®] Hydrocreme	L0TT052	2
Galderma/ Gehe	Excipial [®] Hydrocreme	V051	1
Galderma/ Sana	Excipial [®] Hydrocreme	S025	1
Galderma/ Sana	Excipial [®] Hydrocreme	S024	1
Galderma/Alliance Healt...	Excipial [®] Hydrocreme	S025	1
Galderma/Ebert	Excipial [®] Hydrocreme	V041	1
Galderma/Galderma	Excipial [®] Hydrocreme	S024	2
Galderma/Galderma	Excipial [®] Hydrocreme	so25	1
Galderma/Galderma	Excipial [®] Hydrocreme	S054	1
Galderma/Galderma	Excipial [®] Hydrocreme	V051	1
Galderma/Galderma	Excipial [®] Hydrocreme	V042	1
Galderma/Gehe	Excipial [®] Hydrocreme	R031	1
Galderma/Gehe	Excipial [®] Hydrocreme	V042	1
Galderma/Gehe	Excipial [®] Hydrocreme	V071	1
Galderma/Gehe	Excipial [®] Hydrocreme	V072	2
Galderma/Gehe	Excipial [®] Hydrocreme	8767001	1
Galderma/Gehe	Excipial [®] Hydrocreme	9767001	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] Hydrocreme	S054	2
Galderma/Noweda	Excipial [®] Hydrocreme	170420EH/L0TT012	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] Hydrocreme	170706EH/L0TT091	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] Hydrocreme	V042	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] Hydrocreme	180319EH/L0TV051	1
Galderma/Phoenix	Excipial [®] Hydrocreme	V031	1
Galderma/Phönic	Excipial [®] Hydrocreme	V061	1
Galderma/Phönix	Excipial [®] Hydrocreme	S045	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Galderma/Phönix	Excipial [®] Hydrocreme	V011	2
Galderma/Phönix	Excipial [®] Hydrocreme	50235	1
Galderma/Phönix	Excipial [®] Hydrocreme	50782	2
Galderma-Spirig	Excipial [®] Hydrocreme	To52-20171127Ma11	1
Galderma-Spirig	Excipial [®] Hydrocreme	V041-20180619Ma8	1
Galderma-Spirig	Excipial [®] Hydrocreme	50235-E20190115Ma10	1
Galderma-Spirig, Gehe 14. . .	Excipial [®] Hydrocreme	V061-20180830Ma11	1
Gehe, Galderma Spirig	Excipial [®] Hydrocreme	R031-20160615Ma7	1
Gladerma/Ebert	Excipial [®] Hydrocreme	V072	1
Jenne	Excipial [®] Hydrocreme	S041	1
Noweda	Excipial [®] Hydrocreme	1120114	1
Noweda	Excipial [®] Hydrocreme	V051	1
Noweda/Galderma	Excipial [®] Hydrocreme	T091	2
Phoenix/Galderma	Excipial [®] Hydrocreme	T012	1
Phoenix/Spirig	Excipial [®] Hydrocreme	M015	1
Phoenix/Spirig	Excipial [®] Hydrocreme	N044	1
Phönix/Spirig	Excipial [®] Hydrocreme	N034	1
Sanacorp	Excipial [®] Hydrocreme	LOTN011	1
Sanacorp	Excipial [®] Hydrocreme	N011	1
Spirig Pharma AG/ Anzag	Excipial [®] Hydrocreme	LOTN034	1
Spirig Pharma AG/ Anzag	Excipial [®] Hydrocreme	LOTR013	1
Spirig/Gehe	Excipial [®] Hydrocreme	R014	1
spirig	Excipial [®] Hydrocreme	M014	2
spirig	Excipial [®] Hydrocreme	M034	1
spirig	Excipial [®] Hydrocreme	M041	6
spirig	Excipial [®] Hydrocreme	813993/10	1
spirig	Excipial [®] Hydrocreme	N034	2
spirig	Excipial [®] Hydrocreme	N014	1
spirig	Excipial [®] Hydrocreme	N043	2
spirig	Excipial [®] Hydrocreme	R013	2
spirig	Excipial [®] Hydrocreme	N045	2
spirig	Excipial [®] Hydrocreme	R014	2
spirig	Excipial [®] Hydrocreme	s025	1
Spirig	Excipial [®] Hydrocreme	K013	1
Spirig	Excipial [®] Hydrocreme	N035	1
Spirig	Excipial [®] Hydrocreme	N043	1
Spirig	Excipial [®] Hydrocreme	R013	1
Spirig	Excipial [®] Hydrocreme	S025	6
Spirig (Galderma)	Excipial [®] Hydrocreme	T012	2
Spirig (Galderma)	Excipial [®] Hydrocreme	T011	1
Spirig (Galderma)	Excipial [®] Hydrocreme	V011	2
Spirig / Anzag	Excipial [®] Hydrocreme	813993/09	1
Spirig / Anzag	Excipial [®] Hydrocreme	813993/10	1
Spirig / Anzag	Excipial [®] Hydrocreme	N034	1
Spirig / Anzag	Excipial [®] Hydrocreme	LOTN043	1
Spirig / Gehe	Excipial [®] Hydrocreme	N011	1
Spirig / Noweda	Excipial [®] Hydrocreme	N035	1
Spirig / Gehe	Excipial [®] Hydrocreme	LOTN044	1
Spirig Pharma	Excipial [®] Hydrocreme	N013	1
Spirig Pharma	Excipial [®] Hydrocreme	813993/10	1
Spirig Pharma	Excipial [®] Hydrocreme	N011	1
Spirig Pharma	Excipial [®] Hydrocreme	LON014	1
Spirig Pharma	Excipial [®] Hydrocreme	N044	1
Spirig Pharma AG	Excipial [®] Hydrocreme	813993/12	1
Spirig Pharma AG/GEHE	Excipial [®] Hydrocreme	R011	1
Spirig Pharma/ G	Excipial [®] Hydrocreme	S053	1
Spirig/Anzag	Excipial [®] Hydrocreme	LOTM041	1
Spirig/Anzag	Excipial [®] Hydrocreme	N035	1
Spirig/Fiebig	Excipial [®] Hydrocreme	N013	1
Spirig/Gehe	Excipial [®] Hydrocreme	M012	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Spirig/Gehe	Excipial [®] Hydrocreme	L0TR031	2
Spirig/Noweda	Excipial [®] Hydrocreme	N043	1
Alliance Healthcare	Excipial [®] Lipocreme	M045	1
Anzag/ Chiesi	Excipial [®] Lipocreme	L0TR012	2
Caelo	Excipial [®] Lipocreme	V112	3
Caelo	Excipial [®] Lipocreme	V051	1
Caelo	Excipial [®] Lipocreme	9031	1
Caelo	Excipial [®] Lipocreme	7121	1
galderma	Excipial [®] Lipocreme	L0T50627	1
Galderma	Excipial [®] Lipocreme	N061	2
Galderma	Excipial [®] Lipocreme	R026	2
Galderma	Excipial [®] Lipocreme	R012	1
Galderma	Excipial [®] Lipocreme	R042	1
Galderma	Excipial [®] Lipocreme	R035	2
Galderma	Excipial [®] Lipocreme	L0TS032	1
Galderma	Excipial [®] Lipocreme	T021	2
Galderma	Excipial [®] Lipocreme	T061	2
Galderma	Excipial [®] Lipocreme	v042	1
Galderma	Excipial [®] Lipocreme	L0TV041	1
Galderma	Excipial [®] Lipocreme	V091	1
Galderma /AHD	Excipial [®] Lipocreme	50567	3
Galderma /AHD	Excipial [®] Lipocreme	8769004	1
Galderma/ Noweda	Excipial [®] Lipocreme	s023	6
Galderma/ Noweda	Excipial [®] Lipocreme	S031	9
Galderma/ Noweda	Excipial [®] Lipocreme	t022	5
Galderma/ Noweda	Excipial [®] Lipocreme	T022	4
Galderma/ Noweda	Excipial [®] Lipocreme	T021	5
Galderma/Anzag	Excipial [®] Lipocreme	S011	1
Galderma/Galderma	Excipial [®] Lipocreme	R026	1
Galderma/Galderma	Excipial [®] Lipocreme	ro26	1
Galderma/Galderma	Excipial [®] Lipocreme	R042	9
Galderma/Galderma	Excipial [®] Lipocreme	S023	8
Galderma/Galderma	Excipial [®] Lipocreme	T021	8
Galderma/Galderma	Excipial [®] Lipocreme	V121	1
Galderma/Galderma	Excipial [®] Lipocreme	50567	1
Galderma/Galderma	Excipial [®] Lipocreme	8769004	1
Galderma/Gehe	Excipial [®] Lipocreme	R042	2
Galderma/Gehe	Excipial [®] Lipocreme	V091	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] Lipocreme	170420EL/L0TT021	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] Lipocreme	T021	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] Lipocreme	171819E/L0TT021	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] Lipocreme	V051	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] Lipocreme	180208L/L0TV091	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] Lipocreme	50567	1
Galderma/Phönix	Excipial [®] Lipocreme	R042	1
Galderma/Phönix	Excipial [®] Lipocreme	R026	2
Galderma/Phönix	Excipial [®] Lipocreme	R012	1
Galderma/Phönix	Excipial [®] Lipocreme	S031	1
Galderma/Phönix	Excipial [®] Lipocreme	S023	1
Galderma/Phönix	Excipial [®] Lipocreme	T021	1
Galderma/Phönix WE: 03...	Excipial [®] Lipocreme	L0TV012	1
Galmeda Noweda	Excipial [®] Lipocreme	180504EL/L0TV112	1
Gehe	Excipial [®] Lipocreme	N061	1
Gehe/Galderma	Excipial [®] Lipocreme	L0TS031	1
Noweda/ Galderma	Excipial [®] Lipocreme	V112180607EL	1
Caelo	Excipial [®] Lipocreme	L0TS023	1
Phönix/Galderma	Excipial [®] Lipocreme	S023	1
Sanacorp	Excipial [®] Lipocreme	M027	1
Sanacorp	Excipial [®] Lipocreme	L0TN016	1
spirig	Excipial [®] Lipocreme	M017	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
spirig	Excipial [®] Lipocreme	M016	4
spirig	Excipial [®] Lipocreme	813994/09	1
spirig	Excipial [®] Lipocreme	M042	2
spirig	Excipial [®] Lipocreme	N018	4
spirig	Excipial [®] Lipocreme	N021	5
spirig	Excipial [®] Lipocreme	R012	3
spirig	Excipial [®] Lipocreme	N061	3
spirig	Excipial [®] Lipocreme	r042	1
Spirig	Excipial [®] Lipocreme	K021	1
Spirig	Excipial [®] Lipocreme	N021	1
Spirig	Excipial [®] Lipocreme	R012	4
Spirig (Galderma)	Excipial [®] Lipocreme	T061	1
Spirig / Anzag	Excipial [®] Lipocreme	813994/09	1
Spirig / Anzag	Excipial [®] Lipocreme	M017	1
Spirig / Anzag	Excipial [®] Lipocreme	M042	3
Spirig / Anzag	Excipial [®] Lipocreme	N018	3
Spirig / Anzag	Excipial [®] Lipocreme	N018	1
Spirig / Anzag	Excipial [®] Lipocreme	LOTN021	2
Spirig / Gehe	Excipial [®] Lipocreme	LOTN021	2
Spirig / Gehe	Excipial [®] Lipocreme	LOTR012	1
Spirig / Gehe	Excipial [®] Lipocreme	R012	1
Spirig Pharma	Excipial [®] Lipocreme	813994/09	2
Spirig Pharma	Excipial [®] Lipocreme	T021	1
Spirig Pharma AG	Excipial [®] Lipocreme	M042	1
Spirig Pharma AG/Allian. ...	Excipial [®] Lipocreme	N018	1
Spirig Pharma AG/GEHE	Excipial [®] Lipocreme	R012	1
Spirig Pharma Europe GmbH	Excipial [®] Lipocreme	R026	1
Spirig/AHD	Excipial [®] Lipocreme	M017	1
Spirig/AHD	Excipial [®] Lipocreme	M041	2
Spirig/AHD	Excipial [®] Lipocreme	N018	2
Spirig/Anzag	Excipial [®] Lipocreme	S023	1
Spirig/Anzag	Excipial [®] Lipocreme	S031	1
Spirig/Anzag	Excipial [®] Lipocreme	R011	1
Spirig/Gehe	Excipial [®] Lipocreme	R012	1
Spirig/Phoenix	Excipial [®] Lipocreme	M042	2
Spirig/Phönix	Excipial [®] Lipocreme	4622	1
Spirig/Phönix	Excipial [®] Lipocreme	R042	1
Wolff	Excipial [®] Lipocreme	S031	1
Caelo	Excipial [®] U Lipolotio	R186	1
Caelo	Excipial [®] U Lipolotio	V101	1
Caelo	Excipial [®] U Lipolotio	V143	1
Caelo	Excipial [®] U Lipolotio	S206	1
Caelo	Excipial [®] U Lipolotio	LotV137	1
Caelo	Excipial [®] U Lipolotio	LoTV143	1
Euro/ Phönix	Excipial [®] U Lipolotio	4417A-03749	1
Fagron	Excipial [®] U Lipolotio	N168	2
Fagron	Excipial [®] U Lipolotio	V081	1
Fiebig/DR.Wolf	Excipial [®] U Lipolotio	V028	1
Fischar	Excipial [®] U Lipolotio	LOTN085	1
Galaderma	Excipial [®] U Lipolotio	R072	1
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	R111	1
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	R167	2
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	R168	1
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	S064	1
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	S091	1
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	R171	1
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	R172	1
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	S137	1
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	S147	1
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	T056	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	T125	1
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	L0TV121	1
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	V153	2
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	V159	1
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	V053	1
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	50346	1
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	50852	1
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	270918A	1
Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	169005	1
Galderma (Spirig Pharma...	Excipial [®] U Lipolotio	R061	1
Galderma (Spirig Pharma...	Excipial [®] U Lipolotio	T057	1
Galderma / Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	R086	1
Galderma / Kehr	Excipial [®] U Lipolotio	R167	1
Galderma / Kehr	Excipial [®] U Lipolotio	R171	1
Galderma / Kehr	Excipial [®] U Lipolotio	T029	2
Galderma / Kehr	Excipial [®] U Lipolotio	T156	2
Galderma / Noweda	Excipial [®] U Lipolotio	T073/170522EUL	1
Galderma /AHD	Excipial [®] U Lipolotio	169853	1
Galderma /Fiebig	Excipial [®] U Lipolotio	170615	2
Galderma, Sanacorp	Excipial [®] U Lipolotio	L0TS042	1
Galderma/ Alliance	Excipial [®] U Lipolotio	T115	1
Galderma/ Noweda	Excipial [®] U Lipolotio	L0T50450	1
Galderma/ NOWEDA	Excipial [®] U Lipolotio	V082	1
Galderma/Alliance Healt...	Excipial [®] U Lipolotio	T121	1
Galderma/Anzag	Excipial [®] U Lipolotio	S206	1
galderma/G	Excipial [®] U Lipolotio	L0TS202	1
Galderma/Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	s017	1
Galderma/Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	S017	1
Galderma/Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	S142	1
Galderma/Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	50852	1
Galderma/Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	R189	1
Galderma/Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	T061	1
Galderma/Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	T066	1
Galderma/Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	S139	1
Galderma/Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	T156	2
Galderma/Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	V108	1
Galderma/Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	L0T50450	1
Galderma/Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	50450	1
Galderma/Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	50691	1
Galderma/Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	50842	1
Galderma/Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	171710	1
Galderma/Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	169831	1
Galderma/Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	312417	1
Galderma/Kehr	Excipial [®] U Lipolotio	S071	1
Galderma/Kehr	Excipial [®] U Lipolotio	S203	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] U Lipolotio	170420EUL/L0TS204	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] U Lipolotio	170518EUL/L0TT073	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] U Lipolotio	170316EL/L0TT073	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] U Lipolotio	V011	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] U Lipolotio	V041	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] U Lipolotio	170906EL/T072	1
Galderma/Phoenix	Excipial [®] U Lipolotio	L0TT085	1
Galderma/Phoenix	Excipial [®] U Lipolotio	3717E-03749	1
Galderma/Phoenix	Excipial [®] U Lipolotio	V041	1
Galderma/Phoenix	Excipial [®] U Lipolotio	V061	1
Galderma/Phoenix	Excipial [®] U Lipolotio	V011	1
Galderma/Phoenix	Excipial [®] U Lipolotio	50450	1
Galderma/Phönix	Excipial [®] U Lipolotio	50876	1
Galderma/Phönix	Excipial [®] U Lipolotio	170615	4
Galderma/Phönix	Excipial [®] U Lipolotio	173469	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Galderma/Sanacorp	Excipial [®] U Lipolotio	V151	1
Galderma/Spirig Pharma AG	Excipial [®] U Lipolotio	L0TR187	1
Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	S132	1
Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	S143	1
Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	V121	1
GEHE	Excipial [®] U Lipolotio	50459	1
GEHE	Excipial [®] U Lipolotio	50688	1
GEHE	Excipial [®] U Lipolotio	50890	2
GEHE	Excipial [®] U Lipolotio	174996	1
GEHE	Excipial [®] U Lipolotio	174966	1
GEHE	Excipial [®] U Lipolotio	309197	2
GEHE	Excipial [®] U Lipolotio	312811	1
Caelo	Excipial [®] U Lipolotio	L0TS081	1
Gehe/Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	LotV011	1
GEHE/GALDERMA 25_11:16	Excipial [®] U Lipolotio	S147	1
Gehe-Spring	Excipial [®] U Lipolotio	L0TR167	1
Kehr/Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	T029	1
Nestle Skin Health	Excipial [®] U Lipolotio	174756	1
Nestle Skin Health/Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	174756	1
Nestle Skin Health/Phönix	Excipial [®] U Lipolotio	303485	1
Nestle Skin Health/Phönix	Excipial [®] U Lipolotio	311839	1
Noweda	Excipial [®] U Lipolotio	R261	1
Phoenix	Excipial [®] U Lipolotio	N105	1
Phoenix	Excipial [®] U Lipolotio	S091	1
Phoenix	Excipial [®] U Lipolotio	S138	2
Phoenix	Excipial [®] U Lipolotio	S148	1
Phoenix WE 16.01.17 EK...	Excipial [®] U Lipolotio	L0TS122	2
Phoenix/Spirig	Excipial [®] U Lipolotio	N041	1
PHÖNIX	Excipial [®] U Lipolotio	T063	1
PHÖNIX	Excipial [®] U Lipolotio	V039	1
PHÖNIX	Excipial [®] U Lipolotio	V105	1
Spirig	Excipial [®] U Lipolotio	N086	1
spirig	Excipial [®] U Lipolotio	M142	1
spirig	Excipial [®] U Lipolotio	N013	1
spirig	Excipial [®] U Lipolotio	N058	3
spirig	Excipial [®] U Lipolotio	N086	1
spirig	Excipial [®] U Lipolotio	R037	1
Spirig	Excipial [®] U Lipolotio	M091	1
Spirig	Excipial [®] U Lipolotio	N123	1
Spirig	Excipial [®] U Lipolotio	R047	1
Spirig	Excipial [®] U Lipolotio	L0TT057	1
Spirig	Excipial [®] U Lipolotio	50450	1
Spirig	Excipial [®] U Lipolotio	169838	1
Spirig / Anzag	Excipial [®] U Lipolotio	M182	1
Spirig / Anzag	Excipial [®] U Lipolotio	N032	1
Spirig / Anzag	Excipial [®] U Lipolotio	N041	1
Spirig / Galderma / Anzag	Excipial [®] U Lipolotio	170615	1
Spirig / Galderma / Anzag	Excipial [®] U Lipolotio	169010	1
Spirig / Sanacorp	Excipial [®] U Lipolotio	R041	1
Spirig Pharma	Excipial [®] U Lipolotio	L0TK131	1
Spirig Pharma	Excipial [®] U Lipolotio	L0TN013	1
Spirig Pharma	Excipial [®] U Lipolotio	M134	1
Spirig Pharma	Excipial [®] U Lipolotio	S122	1
Spirig Pharma	Excipial [®] U Lipolotio	V082	1
Spirig Pharma	Excipial [®] U Lipolotio	V053	1
Spirig Pharma	Excipial [®] U Lipolotio	V141	2
Spirig/AHD	Excipial [®] U Lipolotio	M085	1
Spirig/AHD	Excipial [®] U Lipolotio	lotno86	1
Spirig/AHD	Excipial [®] U Lipolotio	N058	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Spirig/Fiebig	Excipial [®] U Lipolotio	S143	1
Spirig/Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	R156	2
Spirig/Galderma	Excipial [®] U Lipolotio	R146	1
Spirig/Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	M102	2
Spirig/Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	M146	1
Spirig/Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	M182	1
Spirig/Gehe	Excipial [®] U Lipolotio	R262	1
Spirig/Kehr	Excipial [®] U Lipolotio	V038	1
Spirig/Noweda	Excipial [®] U Lipolotio	N061	1
Spirig (Galderma)/ G	Excipial [®] U Lipolotio	S123	1
Galderma	Excipial [®] U10 Lipolotio	L0T50679	1
Galderma/Galderma	Excipial [®] U10 Lipolotio	308310	1
Spirig/AHD	Excipial [®] U10 Lipolotio	M025	1
Artesan	Fabitop [®] Basis Creme	GLWW5	1
Artesan	Fabitop [®] Basis Creme	GLWD4	1
Caelo	Fabitop [®] Basis Creme	glwd2	1
Fontapharm	Fabitop [®] Basis Creme	GLWW4	1
Fontapharm	Fabitop [®] Basis Creme	GLWD2	9
Fontapharm	Fabitop [®] Basis Creme	GLWD2x2	1
Fontapharm	Fabitop [®] Basis Creme	GLWD3	2
Fontapharm	Fabitop [®] Basis Creme	101601	1
Fontapharm/Gehe	Fabitop [®] Basis Creme	GLWD4	1
Fontapharm/Phönix	Fabitop [®] Basis Creme	101601	2
Spangropharm	Fabitop [®] Basis Creme	1016022	1
Gehe	Fabitop [®] Basis Creme	GRWW2	6
Jenne	Fabitop [®] Basis Creme	GWWL1	1
jenne artisan	Fabitop [®] Basis Creme	GLWWW5	1
Caelo	Fabitop [®] Basis Creme	GWWL1	1
Phoenix/Artesan	Fabitop [®] Basis Creme	GLWD5	3
Phönix/Fontapharm	Fabitop [®] Basis Creme	GRWW2	1
THC/Noweda	Fabitop [®] Basis Creme	1016022	1
Hans Karrer / Anzag	Hans Karrer Lipolotion Mikro...	16004	1
Hans Karrer/Gehe	Hans Karrer Lipolotion Mikro...	17002	20
KARRER/ E	Hans Karrer Lipolotion Mikro...	L0T17002	1
Galderma	Lipoderm [®] Lotion	R044	2
Galderma	Lipoderm [®] Lotion	S021	1
Galderma	Lipoderm [®] Lotion	T011	1
Galderma	Lipoderm [®] Lotion	169310	1
Galderma/AllianceHC	Lipoderm [®] Lotion	T011	2
Galderma/Kehr	Lipoderm [®] Lotion	S021	2
Galderma/Phoenix	Lipoderm [®] Lotion	S041	1
Ichthyol/Phönix	Lipoderm [®] Lotion	L0TT043	1
Jenne	Lipoderm [®] Lotion	T011	1
Spirig	Lipoderm [®] Lotion	R011	2
Spirig	Lipoderm [®] Lotion	L0TR011	1
Spirig	Lipoderm [®] Lotion	R023	2
Spirig	Lipoderm [®] Lotion	S041	2
Spirig Pharma	Lipoderm [®] Lotion	V012	1
Spirig Pharma AG	Lipoderm [®] Lotion	N041	1
Spirig Pharma AG/Allian...	Lipoderm [®] Lotion	N041	1
Spirig Pharma AG/Allian...	Lipoderm [®] Lotion	N041	1
Spirig Pharma AG/Allian...	Lipoderm [®] Lotion	R011	4
Spirig Pharma AG/Allian...	Lipoderm [®] Lotion	R023	8
Spirig Pharma AG/Allian...	Lipoderm [®] Lotion	R044	3
Spirig Pharma/Phoenix	Lipoderm [®] Lotion	T043	2
Spirig/AHD	Lipoderm [®] Lotion	N041	1
Spirig/AHD	Lipoderm [®] Lotion	L0TN041	1
Spirig/AllianceHC	Lipoderm [®] Lotion	S021	3
Spirig/Phoenix	Lipoderm [®] Lotion	M065	4
SpirigPharm/Noweda	Lipoderm [®] Lotion	L0T50932	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bayer/ Sanacorp	Neribas [®] Creme	YY002L6	1
Caelo	Neribas [®] Creme	yyo18ff	1
Caelo	Neribas [®] Creme	YY01X64	1
Chiesi / Gehe	Neribas [®] Creme	32097A	1
GPGrenzach Produktion/P...	Neribas [®] Creme	YY01673	1
Intendis / Gehe	Neribas [®] Creme	21076A	1
Intendis / Sanacorp	Neribas [®] Creme	24105A	1
Intendis GmbH	Neribas [®] Creme	24089A	1
Jenapharm	Neribas [®] Creme	33100C	1
Jenapharm / Gehe	Neribas [®] Creme	34104C	1
Jenapharm / Gehe	Neribas [®] Creme	YY02L84	1
Jenapharm/ G	Neribas [®] Creme	YY01KK7	1
Jenapharm/Alliance	Neribas [®] Creme	YY000C3	1
Jenapharm/Alliance	Neribas [®] Creme	YY001HS	1
Jenapharm/Gehe	Neribas [®] Creme	YY005HT	1
Jenapharm/Gehe	Neribas [®] Creme	YY006KY	1
Phönix / Jenapharm	Neribas [®] Creme	YY01FX3	1
Caelo	Neuroderm [®] Pflegecreme	6051801	1
Infectopharm/Gehe	Neuroderm [®] Pflegecreme	S0315081	1
Allergika Pharma GmbH	Allergika [®] – Basiscreme		1
Chiesi	Asche Basis [®] Creme	24220A	2
Chiesi GmbH/Gehe	Asche Basis [®] Creme		2
Chiesi,Fa.Gehe	Asche Basis [®] Creme		1
Chiesi,Gehe	Asche Basis [®] Creme		1
Dr. Wolff	Asche Basis [®] Creme		1
Chiesi	Asche Basis [®] Lotio	64082A	1
Beiersdorf	Eucerinum O/W-Grundlage	53430208WA	2
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	31230108WA	1
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	41830108WA	2
Beiersdorf	Eucerinum W/O-Grundlage	83730208WA	1
Spirig Pharma/Gehe	Excipial [®] Hydrocreme		1
Spirig/Gehe	Excipial [®] Hydrocreme		3
Alliance Healthcare	Excipial [®] Lipocreme		1
spirig	Excipial [®] Lipocreme		1
Fontapharm	Fabitol [®] Basis Creme	GLWD5	1
Caelo	Neuroderm [®] Pflegecreme		4
infectopharm	Neuroderm [®] Pflegecreme		1
Infectopharm	Neuroderm [®] Pflegecreme		6
InfectoPharm	Neuroderm [®] Pflegecreme		5
Infectopharm/Fiebig	Neuroderm [®] Pflegecreme		1
Infectopharm/Kehr	Neuroderm [®] Pflegecreme		1
Infectopharm/Phönix	Neuroderm [®] Pflegecreme		4
Noweda	Neuroderm [®] Pflegecreme		1
Bombastus	Neuroderm [®] Pflegecreme		1
PHÖNIX	Neuroderm [®] Pflegecreme		1
Sanacorp	Neuroderm [®] Pflegecreme		1

- 4026 Spektren von 469 *Apo-Ident*-Kunden aus 2013 Chargen von 121 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Salben* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist.

Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydrophile Salben* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	3470	0	20 495
Typ B	0	2108	112	17 550
Typ C	0	1415	106	4001

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Salben* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9596 %)	100,0000 % (> 99,8271 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9429 %)	94,9550 % (> 94,8198 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7795 %)	93,0309 % (> 92,8337 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Salben* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dimeticon-Salbe 10% SR	12,74	—
Optiderm [®] Lotion	15,09	—
Dexeryl [®]	15,53	—
Neuroderm [®] Pflegecreme Lipo	15,64	—
Lipolotio urea 5% F Körperlotion	17,75	—
La Roche-Posay Toleriane	18,63	—
Amciderm [®] Basiscreme	27,90	—
Linola [®] Sept	33,98	—
Dermifant [®] Kindercreme	35,02	—
Dermatop [®] Basissalbe	35,02	—
Allergika Nachtkerzenölcreme 20%	36,66	—
Nourivan [™] Antiox	41,02	—
Linola [®] H Fett N	59,21	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Salben* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30713	30713	0,00	44,83
30775	30775	0,00	54,22
31085	31085	0,00	54,31
33194	33194	0,00	32,31
33195	33195	0,00	33,67
34117	34117	0,00	32,83
31873	31873	0,00	25,95
30726	30726	0,00	35,86
34044	34044	0,00	21,35
31067	31067	0,00	39,08
33270	33270	0,00	39,73
31307	31307	0,00	15,41
33221	33221	0,00	38,44
31309	31309	0,00	44,34
32178	32178	0,00	40,23
31070	31070	0,00	18,97
31772	31772	0,00	19,59
30722	30722	0,00	35,73
31102	31102	0,00	44,37
31761	31761	0,00	42,02
31234	31234	0,00	33,64
31058	31058	0,00	40,61
32177	32177	0,00	32,22
31061	31061	0,00	42,26
30993	30993	0,00	43,66
32997	32997	0,00	40,62
32767	32767	0,00	40,70
33969	33969	0,00	41,45
34359	34359	0,00	40,27
31627	31627	0,00	18,74
31950	31950	0,00	19,24
30732	30732	0,00	39,14
33039	33039	0,00	19,27
31280	31280	0,00	44,85
30725	30725	0,00	49,41
31730	31730	0,00	26,68
31236	31236	0,00	34,99
34119	34119	0,00	23,35
31308	31308	0,00	45,61
31870	31870	0,00	40,85
30845	30845	0,00	16,05
31539	31539	0,00	21,51
31082	31082	0,00	56,65
33213	33213	0,00	26,25
30634	30634	0,00	38,41
31089	31089	0,00	45,14
32916	32916	0,00	40,92
31050	31050	0,00	42,92
33968	33968	0,00	40,67

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33208	33208	0,00	44,11
31095	31095	0,00	44,95
31072	31072	0,00	38,73
31535	31535	0,00	34,59
31576	31576	0,00	55,81
31041	31041	0,00	19,98
30828	30828	0,00	21,38
30733	30733	0,00	32,27
31068	31068	0,00	26,94
31066	31066	0,00	29,72
33737	33737	0,00	23,98
31281	31281	0,00	29,12
33668	33668	0,00	44,43
31511	31511	0,00	48,63
33669	33669	0,00	42,73
31874	31874	0,00	49,87
34043	34043	0,00	48,33
33793	33793	0,00	16,41
34360	34360	0,00	16,32
31869	31869	0,00	15,09
31088	31088	0,00	47,06
30635	30635	0,00	35,12
31115	31115	0,00	34,41
31520	31520	0,00	49,45
31578	31578	0,00	31,31
33207	33207	0,00	45,50
33636	33636	0,00	44,88

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	Immortelleöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30450-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Immortelleöl; Oleum helichrysum italicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Immortelleöl	4	2	4

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Primavera	Immortelleöl	00324A27	34383	40	entfällt
Taoasis	Immortelleöl	L24113D-113148BAG90451	31138	40	entfällt
Taoasis	Immortelleöl	L24415DN-122092BAG90451	32069	60	entfällt
Taoasis	Immortelleöl	114717DNJ-137	33727	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 785 Spektren aus insgesamt 486 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Immortelleöl	L17716DN-126770	32975	40
Taoasis	Immortelleöl	L17716DN-124955	33021	40

- 20381 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Immortelleöl	L03111DN	1
Taoasis	Immortelleöl	L38914DN-118878	2
Taoasis	Immortelleöl	L14717DNJ-132	1
Taoasis	Immortelleöl	L14717DNJ-3017	1

- 5542 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2714 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Immortelleöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	23 785
Typ B	0	80	0	20 381
Typ C	0	5	0	5542

Die Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9599 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7861 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Melissenöl	15,14	—
Ingweröl	15,73	—
Vetiver Bourbon Öl	21,99	—
Lemongrasöl	25,25	—
Cistrosenöl	29,20	—
Myrtenöl	30,73	—
Zedernholzöl	33,62	—
Kamille, blau (etherisches Öl)	34,68	—
Spearmintöl	40,78	—
Zirbelkieferöl	40,95	—
Patchouli Öl	45,80	—
Majoranöl	46,22	—
Zypressenöl	46,77	—
Karottensamenöl	47,26	—
Ysopöl	50,21	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31138	31138	0,00	25,17
32069	32069	0,00	20,26
33727	33727	0,00	29,50
34383	34383	0,00	28,40

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 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	Ingweröl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30451-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ingweröl; Oleum zingiber officinalis; Zingiber officinalis oleum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ingweröl	4	1	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Primavera	Ingweröl	00552A27	34407	40	entfällt
Taoasis	Ingweröl	130114-110686BAG90451	30958	40	entfällt
Taoasis	Ingweröl	40592A-112718BAG90451	31142	40	entfällt
Taoasis	Ingweröl	1431020-124656	32270	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 805 Spektren aus insgesamt 486 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in 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
Bombastus	Ingweröl	300690	32569	40
Bombastus	Ingweröl	300690	33014	40

- 20381 Spektren aus insgesamt 436 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl*.
- 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
Taoasis	Ingweröl	6454-92725	1

- 5546 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2717 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ingweröl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	23 805
Typ B	0	80	0	20 381
Typ C	0	1	0	5546

Die Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9600 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8428 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zedernholzöl	17,35	—
Cistrosenöl	17,95	—
Ysopöl	20,10	—
Vetiver Bourbon Öl	23,64	—
Majoranöl	24,88	—
Angelikawurzelöl	25,89	—
Myrtenöl	28,24	—
Lemongrasöl	31,83	—
Immortelleöl	32,06	—
Zypresenöl	36,13	—
Karottensamenöl	37,18	—
Spearmintöl	38,11	—
Schafgarbenöl	40,26	—
Fichtennadelöl	41,24	—
Kreuzkümmelöl	44,92	—
Weihrauchöl	46,39	—
Weißtannenöl	47,52	—
Patchouli Öl	47,53	—
Zirbelkieferöl	51,89	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31142	31142	0,00	17,35
32270	32270	0,00	29,05
30958	30958	0,00	20,10
34407	34407	0,00	30,33

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 **Kamille, blau (etherisches Öl)**
Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **33811-2020-03-11**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Kamille, blau (etherisches Öl)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kamille, blau (etherisches Öl)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Kamille, blau (etherisches Öl)	4	2	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kamille, blau (etherisches Öl)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Kamille, blau (etherisches Öl)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Primavera	Kamille, blau (e...	00888G25	33811	40	entfällt
Primavera	Kamille, blau (e...	00715L25	33963	40	entfällt
Taoasis	Kamille, blau (e...	934	33825	30	entfällt
Taoasis	Kamille, blau (e...	2132-1981	33952	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 150 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kamille, blau (etherisches Öl)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 815 Spektren aus insgesamt 486 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 90 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kamille, blau (etherisches Öl)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Primavera	Kamille, blau (etherisches Öl)	00139C26	34167	40
Taoasis	Kamille, blau (etherisches Öl)	100477-850	33824	40
Taoasis	Kamille, blau (etherisches Öl)	934	33825 [†]	10

- 20 371 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kamille, blau (etherisches Öl)*.
- 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.
- 5547 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2718 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kamille, blau (etherisches Öl)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kamille, blau (etherisches Öl)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	150	0	23 815
Typ B	0	67	23	20 371
Typ C	0	0	0	5547

Die Substanz/Substanzgruppe *Kamille, blau (etherisches Öl)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9600 %)	100,0000 % (> 96,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9442 %)	74,4444 % (> 71,1111 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7982 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Kamille, blau (etherisches Öl)* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bergamottöl	19,33	—
Spearmintöl	33,71	—
Karottensamenöl	43,83	—
Lemongrasöl	49,34	—
Majoranöl	51,49	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Kamille, blau (etherisches Öl)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33825	33825	0,00	22,26
33952	33952	0,00	24,36
33811	33811	0,00	50,00
33963	33963	0,00	50,71

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	Kamillenöl, marokkanisch
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30844-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Kamillenöl, marokkanisch; Oleum ormenis multicaulis; Ormenis multicaulis oleum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, marokkanisch* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Kamillenöl, marokkanisch	3	3	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, marokkanisch* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, marokkanisch* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Kamillenöl, maro...	140124-116959	31579	60	entfällt
Taoasis	Kamillenöl, maro...	6121017-122184	31841	60	entfällt
Taoasis	Kamillenöl, maro...	1629-124596	32269	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, marokkanisch*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 805 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, marokkanisch*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Kamillenöl, marokkanisch	6982-1074109BAC90451	30844	40
Taoasis	Kamillenöl, marokkanisch	1629-125295	32480	40
Taoasis	Kamillenöl, marokkanisch	1814-126707	33020	40

- 20 341 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die 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.

- 2 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, marokkanisch*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Kamillenöl, marokkanisch	6631-104465	1
Taoasis	Kamillenöl, marokkanisch	6159-93239	1

- 5545 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2716 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, marokkanisch* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kamillenöl, marokkanisch* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	23 805
Typ B	0	112	8	20 341
Typ C	0	1	1	5545

Die Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, marokkanisch* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9600 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9441 %)	93,3333 % (> 90,8333 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8074 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, marokkanisch* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Thymianöl, weiss	28,87	–
Cistrosenöl	40,54	–
Majoranöl	42,99	–
Angelikawurzelöl	45,07	–
Karottensamenöl	52,23	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, marokkanisch* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31579	31579	0,00	37,97
31841	31841	0,00	40,04
32269	32269	0,00	49,83

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kamillenöl, röm.**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 31254-2020-03-11
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Kamillenöl, röm.; Oleum anthemis nobilis

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Kamillenöl, röm.	3	1	9

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Kamillenöl, röm.	34561-112874	31254	40	entfällt
Taoasis	Kamillenöl, röm.	1850119-119823	31686	60	entfällt
Taoasis	Kamillenöl, röm.	2033-843	33989	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 825 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in 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
Taoasis	Kamillenöl, röm.	8941-125875	32796	40
Taoasis	Kamillenöl, röm.	8941-125875	32978	40

- 20 381 Spektren aus insgesamt 436 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 19 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.*
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Kamillenöl, röm.	1850119-116753	1
Taoasis	Kamillenöl, röm.	1850119-119451	1
Taoasis	Kamillenöl, röm.	1850119-118138	1
Taoasis	Kamillenöl, röm.	1511-122183	1
Taoasis	Kamillenöl, röm.	1850119-121467	1
Taoasis	Kamillenöl, röm.	1638-123706	1
Taoasis	Kamillenöl, röm.	8941-125875	1
Taoasis	Kamillenöl, röm.	1930-126600	7
Taoasis	Kamillenöl, röm.	2033-3091	5

- 5528 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2709 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kamillenöl, röm.* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	23 825
Typ B	0	70	10	20 381
Typ C	0	19	0	5528

Die Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9600 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	87,5000 % (> 83,7500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7757 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ysopöl	33,84	—
Salbeiöl	36,19	—
Rosmarin Campheröl	49,29	—
Cistrosenöl	53,71	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31254	31254	0,00	36,15
31686	31686	0,00	37,23
33989	33989	0,00	33,84

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	Karottensamenöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	31555-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Karottensamenöl; Oleum daucus carota

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Karottensamenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Karottensamenöl	3	2	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Karottensamenöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Karottensamenöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Karottensamenöl	937-117443	31555	60	entfällt
Taoasis	Karottensamenöl	1775-125361BAG90451	32812	40	entfällt
Taoasis	Karottensamenöl	3496IN-K08	34282	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Karottensamenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 825 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Karottensamenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Karottensamenöl	26058-119083BAG90451	31636	60
Taoasis	Karottensamenöl	2037	33995	40
Taoasis	Karottensamenöl	1775-125361BAG90451	33203	40

- 20 321 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Karottensamenöl*.
- 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.
- 5547 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2718 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Karottensamenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Karottensamenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	23 825
Typ B	0	140	0	20 321
Typ C	0	0	0	5547

Die Substanz/Substanzgruppe *Karottensamenöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9600 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9441 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7982 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Karottensamenöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Majoranöl	22,81	—
Teebaumöl	27,29	—
Patchouli Öl	40,17	—
Thymianöl, weiss	48,26	—
Lemongrasöl	53,98	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Karottensamenöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31555	31555	0,00	35,21
34282	34282	0,00	59,31
32812	32812	0,00	64,62

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	Kreuzkümmelöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30449-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Kreuzkümmelöl; Oleum cuminum cyminum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kreuzkümmelöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Kreuzkümmelöl	2	2	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kreuzkümmelöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Kreuzkümmelöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Kreuzkümmelöl	130910-113031BAG90451	31141	40	entfällt
Taoasis	Kreuzkümmelöl	51764-124375	32267	40	entfällt
Taoasis	Kreuzkümmelöl	51764-124375	32904	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kreuzkümmelöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 845 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kreuzkümmelöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Kreuzkümmelöl	2016109952-127656	33841	40
Taoasis	Kreuzkümmelöl	2016109952-128855	33873	40
Taoasis	Kreuzkümmelöl	51764-124375	32266	40

- 20 341 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kreuzkümmelöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Kreuzkümmelöl	24081-106027	1
Taoasis	Kreuzkümmelöl	121217-111221	1
Taoasis	Kreuzkümmelöl	104723-298	1

- 5544 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2715 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kreuzkümmelöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kreuzkümmelöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	23 845
Typ B	0	120	0	20 341
Typ C	0	2	1	5544

Die Substanz/Substanzgruppe *Kreuzkümmelöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9601 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9441 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7956 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Kreuzkümmelöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Majoranöl	132,64	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Kreuzkümmelöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31141	31141	0,00	145,92
32267	32267	0,00	143,62
32904	32904	0,00	148,84

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	La Roche-Posay Cold Cream Naturel
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30829-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

La Roche-Posay Cold Cream Naturel

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
La Roche-Posay Cold Cream Naturel	3	2	4

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
La Roche-Posay	La Roche-Posay C...	54J01P	30829	40	entfällt
La Roche-Posay	La Roche-Posay C...	54K31P	31074	40	entfällt
La Roche-Posay	La Roche-Posay C...	54LN1P	31765	60	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 825 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
La Roche-Posay	La Roche-Posay Cold Cream Na...	54M51P	33262	40
La Roche-Posay	La Roche-Posay Cold Cream Na...	54P61P	33984	40

- 20381 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
La Roche-Posay	La Roche-Posay Cold Cream Na...	54M11P	1
La Roche-Posay	La Roche-Posay Cold Cream Na...	54M91P	1
La Roche-Posay	La Roche-Posay Cold Cream Na...	54M01P	1
Mea-SanacorpWE10.02.201...	La Roche-Posay Cold Cream Na...	LOT54M91P	1

- 5543 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2714 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *La Roche-Posay Cold Cream Naturel* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	23 825
Typ B	0	80	0	20 381
Typ C	0	4	0	5543

Die Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9600 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7897 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Stomahesive [®] Adhäsivpaste	50,64	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30829	30829	0,00	80,61
31074	31074	0,00	84,09
31765	31765	0,00	83,29

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	La Roche-Posay Toleriane
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30827-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

La Roche-Posay Toleriane

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
La Roche-Posay Toleriane	3	2	4

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
La Roche-Posay	La Roche-Posay T...	54J901	30827	40	entfällt
La Roche-Posay	La Roche-Posay T...	54K500	31094	40	entfällt
La Roche-Posay	La Roche-Posay T...	54N201	32563	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 845 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
La Roche-Posay	La Roche-Posay Toleriane	54N600	32759	40
La Roche-Posay	La Roche-Posay Toleriane	54P401	33983	40

- 20381 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 7 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	La Roche-Posay Toleriane	54J500	1
Gehe	La Roche-Posay Toleriane	54P802	4
Roche Posay/Gehe	La Roche-Posay Toleriane	54R1011	1
Roche/AHD	La Roche-Posay Toleriane	54J800	1

- 5540 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2714 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *La Roche-Posay Toleriane* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	23 845
Typ B	0	80	0	20 381
Typ C	0	7	0	5540

Die Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9601 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7821 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Eucerinum W/O-Grundlage	17,44	—
Neuroderm [®] Pflegecreme	21,45	—
Excipial [®] U10 Lipolotio	22,61	—
DMS [®] -Basiscreme High Classic	23,94	—
DMS [®] -Basiscreme Classic	27,17	—
Basiscreme Taoasis	27,21	—
Hans Karrer Lipocreme MikroSilber	27,30	—
Asche Basis [®] Lotio	28,73	—
Abitima [®] clinic Körpercreme	28,76	—
Excipial [®] U Lipolotio	29,36	—
Lipoderm [®] Lotion	29,78	—
Dimeticon-Salbe 10% SR	34,64	—
Asche Basis [®] Creme	35,16	—
Neribas [®] Creme	39,54	—
Hans Karrer Lipolotion MikroSilber	41,37	—
Linola [®] Hautmilch	42,02	—
Neuroderm [®] Pflege Lotio	42,23	—
DMS [®] -Basiscreme High Classic Plus	42,81	—
Excipial [®] Hydrocreme	50,18	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30827	30827	0,00	31,16
31094	31094	0,00	24,84
32563	32563	0,00	30,00

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	Lachsöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	33088-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Lachsöl

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lachsöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Lachsöl	2	1	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Lachsöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lachsöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Lachsöl	170345	33088	40	20170213*
Caelo	Lachsöl	173079	34225	40	20171116*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lachsöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 885 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lachsöl*.
- 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	Lachsöl	182524	34341	40

- 20 421 Spektren aus insgesamt 436 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lachsöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5547 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2718 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lachsöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lachsöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	23 885
Typ B	0	40	0	20 421
Typ C	0	0	0	5547

Die Substanz/Substanzgruppe *Lachsöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7982 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Lachsöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Arganöl	48,03	–
Balm Bio Nature	53,75	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Lachsöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33088	33088	0,00	44,86
34225	34225	0,00	50,94

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	Latschenkiefernöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	31542-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Latschenkiefernöl; Oleum pini pumilionis; Pini pumilionis aetherolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Latschenkiefernöl	4	3	5

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Latschenkiefernöl	586-116867	31542	60	entfällt
Taoasis	Latschenkiefernöl	25599-120877	31689	60	entfällt
Taoasis	Latschenkiefernöl	8783-127273	32937	40	entfällt
Taoasis	Latschenkiefernöl	11148-1980	34109	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 765 Spektren aus insgesamt 486 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Primavera	Latschenkiefernöl	00386M26	34377	40
Taoasis	Latschenkiefernöl	8783-125163	32811	40
Taoasis	Latschenkiefernöl	13260-3453	34290	40

- 20 341 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 11 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Latschenkiefernöl	8238-124968	1
Taoasis	Latschenkiefernöl	6635-122703	1
Taoasis	Latschenkiefernöl	8238-126318	1
Taoasis	Latschenkiefernöl	8783-125163	5
Taoasis	Latschenkiefernöl	8783-127332	2
Taoasis	Latschenkiefernöl	11148-1980	1

- 5536 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2712 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Latschenkiefernöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	23 765
Typ B	0	104	16	20 341
Typ C	0	8	3	5536

Die Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9599 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9441 %)	86,6667 % (> 84,1667 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7784 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Spearmintöl	19,92	—
Angelikawurzelöl	26,40	—
Zirbelkieferöl	34,04	—
Fichtennadelöl	36,23	—
Wacholderbeeröl	38,73	—
Kiefernadelöl	44,07	—
Weißtannenöl	44,26	—
Ingweröl	45,33	—
Cistrosenöl	48,49	—
Citronenöl	52,65	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31542	31542	0,00	34,04
31689	31689	0,00	34,61
32937	32937	0,00	40,28
34109	34109	0,00	34,11

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 **Lemongrasöl**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 30661-2020-03-11
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Lemongrasöl; Cymbopogonis aetheroleum; Lemongrass bio

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Lemongrasöl	4	3	14

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Bombastus	Lemongrasöl	263571	30661	40	entfällt
Bombastus	Lemongrasöl	278923	31185	40	entfällt
Bombastus	Lemongrasöl	278526	31187	40	entfällt
Taoasis	Lemongrasöl	130930-116754	31549	60	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 785 Spektren aus insgesamt 486 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Bombastus	Lemongrasöl	294338	33012	40
Primavera	Lemongrasöl	00536M26	34370	40
Taoasis	Lemongrasöl	1448-127048	32977	40

- 20 341 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 14 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Lemongrasöl	270423	1
Primavera	Lemongrasöl	11401144	1
Taoasis	Lemongrasöl	13131-112982	1
Taoasis	Lemongrasöl	532897-111140	1
Taoasis	Lemongrasöl	130930-115336	1
Taoasis	Lemongrasöl	8911011-121890	1
Taoasis	Lemongrasöl	1663-125423	1
Taoasis	Lemongrasöl	FFL457-123568	1
Taoasis	Lemongrasöl	1448-126624	1
Taoasis	Lemongrasöl	18988-125876	1
Taoasis	Lemongrasöl	1448-128742	1
Taoasis	Lemongrasöl	1448-507	1
Taoasis	Lemongrasöl	6093-6119	1
Taoasis	Lemongrasöl	1777-2776	1

- 5533 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2704 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lemongrasöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	23 785
Typ B	0	119	1	20 341
Typ C	0	14	0	5533

Die Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9599 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9441 %)	99,1667 % (> 96,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7770 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Karottensamenöl	30,47	–
Patchouli Öl	31,81	–
Zypressenöl	32,74	–
Immortelleöl	33,94	–
Majoranöl	35,70	–
Teebaumöl	40,54	–
Myrtenöl	40,80	–
Ingweröl	42,33	–
Melissenöl	47,30	–
Vetiver Bourbon Öl	49,26	–
Cistrosenöl	53,52	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31185	31185	0,00	34,45

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31549	31549	0,00	39,63
30661	30661	0,00	41,65
31187	31187	0,00	31,81

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 **Liniment-Salben**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 30731-2020-03-11
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Liniment-Salben; Amciderm[®] Basiscreme; Excipial[®] U Hydrolotio; Linola[®] Creme; Linola[®] Ö/W-Creme; Linola[®] Sept; Nourivan[™] Antiox

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Amciderm [®] Basiscreme	2	2	0
Excipial [®] U Hydrolotio	4	2	13
Linola [®] Ö/W-Creme	3	2	70
Linola [®] Sept	3	1	0
Nourivan [™] Antiox	3	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Almirall	Amciderm [®] Basic...	313311	31509	60	entfällt
Almirall	Amciderm [®] Basic...	313311	31628	75	entfällt
Almirall	Amciderm [®] Basic...	650341	33502	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] U Hydr...	M016	30731	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] U Hydr...	M063	31073	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] U Hydr...	N013	31279	40	entfällt
Spirig Pharma	Excipial [®] U Hydr...	R014	31536	60	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	238482	30834	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	334010	31133	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	432480	31312	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Sept	334080	31079	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Sept	509361	31856	60	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Sept	707990	34126	40	entfällt
Fagron	Nourivan TM Antiox	14C11-T09-010959	31495	60	entfällt
Fagron	Nourivan TM Antiox	1503258	31958	45	entfällt
Fagron	Nourivan TM Antiox	1703842	33789	30	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 750 Spektren von 16 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 15 verschiedenen Chargen.
- 23 215 Spektren aus insgesamt 476 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†]

gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 425 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Almirall	Amciderm [®] Basiscreme	538331	32758	40
Almirall	Amciderm [®] Basiscreme	822351	34365	40
Spirig Pharma	Excipial [®] U Hydrolotio	S061	33206	40
Spirig Pharma	Excipial [®] U Hydrolotio	V052	33981	40
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	610960	33259	40
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	801520	34129	40
Dr. Wolff	Linola [®] Sept	603190	32760	40
Dr. Wolff	Linola [®] Sept	603190	33257	40
Fagron	Nourivan TM Antiox	1503258	31958 [†]	15
Fagron	Nourivan TM Antiox	1503258	32778	40
Fagron	Nourivan TM Antiox	1503258	32822	40
Fagron	Nourivan TM Antiox	1703842	33789 [†]	10

- 20 036 Spektren aus insgesamt 428 Chargen von 199 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 146 Spektren von 50 *Apo-Ident*-Kunden aus 89 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben*.
- 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	Excipial [®] U Hydrolotio	L0TR092	1
Galderma	Excipial [®] U Hydrolotio	L0TR054	1
Galderma	Excipial [®] U Hydrolotio	T011	1
Galderma	Excipial [®] U Hydrolotio	50857	1
Galderma	Excipial [®] U Hydrolotio	1107483	1
Galderma/Gehe	Excipial [®] U Hydrolotio	50723	1
Galderma/Noweda	Excipial [®] U Hydrolotio	R054	1
Noweda	Excipial [®] U Hydrolotio	S061	1
Phoenix/Spirig	Excipial [®] U Hydrolotio	M016	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
PHÖNIX	Excipial [®] U Hydrolotio	V051	1
PHÖNIX	Excipial [®] U Hydrolotio	50593	1
SANACORP	Excipial [®] U Hydrolotio	172141	1
Spirig	Excipial [®] U Hydrolotio	N013	1
Spirig	Excipial [®] U Hydrolotio	N013	1
Spirig Pharma AG/ NOWEDA	Excipial [®] U Hydrolotio	LOTN022	1
Spirig Pharma AG/Noweda	Excipial [®] U Hydrolotio	R054	1
AHD	Linola [®] Ö/W-Creme	437110	1
Caelo	Linola [®] Ö/W-Creme	1111111111	1
Caelo	Linola [®] Ö/W-Creme	704260	1
Caelo	Linola [®] Ö/W-Creme	239181	1
Caelo	Linola [®] Ö/W-Creme	238520	2
Caelo	Linola [®] Ö/W-Creme	238484	1
Caelo	Linola [®] Ö/W-Creme	330760	1
Caelo	Linola [®] Ö/W-Creme	438350	1
Caelo	Linola [®] Ö/W-Creme	236281	1
Caelo	Linola [®] Ö/W-Creme	238530	2
chiesi / Noweda	Linola [®] Ö/W-Creme	331460	1
Dr. A.Wolff GmbH/Noweda	Linola [®] Ö/W-Creme	707510	1
Dr. August Wolff GmbH &...	Linola [®] Ö/W-Creme	170522LC/701090	1
Dr. Wolf/GEHE	Linola [®] Ö/W-Creme	437110	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	236290	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	238520	2
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	238484	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	233200	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	238530	2
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	431200	3
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	435080	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	435530	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	434430	3
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	437120	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	438200	2
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	504100	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	508280	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	505200	4
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	512330	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	510792	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	602300	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	510430	2
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	602190	3
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	605419	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	606121	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	605410	2
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	610020	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	701090	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	610960	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	704260	2
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	701330	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	705810	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	707520	2
DR. WOLFF	Linola [®] Ö/W-Creme	234192	1
Dr. Wolff / Sanacorp	Linola [®] Ö/W-Creme	338990	3
Dr. Wolff GmbH / Phoenix	Linola [®] Ö/W-Creme	606100	1
Dr. Wolff/Gehe	Linola [®] Ö/W-Creme	434320	2
Dr. Wolff/Gehe	Linola [®] Ö/W-Creme	138350	1
Dr. Wolff/Malteser	Linola [®] Ö/W-Creme	330751	1
Dr. Wolff/Malteser	Linola [®] Ö/W-Creme	333880	1
Dr. Wolff/Malteser	Linola [®] Ö/W-Creme	338990	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Dr. August Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	233140	1
Dr. August Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	607140	1
Dr. August Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	605560	1
Dr. August Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	505560	1
Dr. August Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	608900	1
Dr. August Wolff/Ebert	Linola [®] Ö/W-Creme	333640	2
Dr. August Wolff/Ebert	Linola [®] Ö/W-Creme	431250	1
Dr. August Wolff/Ebert	Linola [®] Ö/W-Creme	432970	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	238482	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	238530	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	334003	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	333640	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	432490	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	438200	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	438360	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	903600	1
Dr. Wolff/ Anzag	Linola [®] Ö/W-Creme	234193	1
Dr. Wolff/ Noweda	Linola [®] Ö/W-Creme	707330	1
Dr. Wolff/ Noweda	Linola [®] Ö/W-Creme	801630	2
Dr. Wolff/Anzag	Linola [®] Ö/W-Creme	238520	2
Dr. Wolff/Fiebig	Linola [®] Ö/W-Creme	510430	1
Dr. Wolff/Fiebig	Linola [®] Ö/W-Creme	606120	1
Dr. Wolff/Fiebig	Linola [®] Ö/W-Creme	704270	1
Dr. Wolff/Gehe	Linola [®] Ö/W-Creme	238520	1
Dr. Wolff/Gehe	Linola [®] Ö/W-Creme	432490	2
Dr. Wolff/Gehe	Linola [®] Ö/W-Creme	438360	1
Dr. Wolff/Gehe	Linola [®] Ö/W-Creme	606100	1
Dr. Wolff/Noweda	Linola [®] Ö/W-Creme	233200	1
Dr. Wolff/Noweda	Linola [®] Ö/W-Creme	701090	1
Dr. Wolff/Sanacorp	Linola [®] Ö/W-Creme	701100	1
Dr. Wolff/Sanacorp	Linola [®] Ö/W-Creme	704270	1
Euro OTC	Linola [®] Ö/W-Creme	333730	1
Galderma/ Noweda	Linola [®] Ö/W-Creme	704270	1
Krieger	Linola [®] Ö/W-Creme	705810	1
Noweda/Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	610020	2
Phoenix/Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	333640	1
wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	434320	1
wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	711110	1
Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	709750	1
Wolff / Fiebig	Linola [®] Ö/W-Creme	710650	1
Wolff / Gehe	Linola [®] Ö/W-Creme	431130	3
Wolff / Noweda	Linola [®] Ö/W-Creme	431120	4
Wolff/Sanacorp	Linola [®] Ö/W-Creme	333630	2
Fagron	Nourivan TM Antiox	150325	1
Dr. Wolff	Linola [®] Ö/W-Creme	432480	1
Fagron	Nourivan TM Antiox	1503258	2

- 5401 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2636 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Liniment-Salben* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	750	0	23 215
Typ B	0	383	42	19 904
Typ C	0	142	4	5400

Die Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9597 %)	100,0000 % (> 99,2000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9435 %)	90,1176 % (> 89,4118 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7948 %)	97,2603 % (> 95,2055 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber	10,82	—
Sebexol [®] Basic pH 5 Rezepturgrundlage	11,34	—
Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	15,94	—
Dimeticon-Salbe 10% SR	17,57	—
Wofacutan Waschlotion	19,51	—
Abitima [®] clinic Gesichtsscreme	21,09	—
Basiscreme Taoasis	23,42	—
Optiderm [®] Lotion	30,52	—
Hans Karrer Lipolotion MikroSilber	30,79	—
Neuroderm [®] Pflegecreme	32,87	—
Asche Basis [®] Lotio	35,69	—
Eucerinum W/O-Grundlage	37,93	—
Excipial [®] U10 Lipolotio	41,43	—
Fabitop [®] Basis Creme	42,04	—
Fenistil [®] Gel	43,18	—
DMS [®] -Basiscreme Classic	48,84	—
DMS [®] -Basiscreme High Classic	53,16	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30834	30834	0,00	30,42
31495	31495	0,00	21,08
31079	31079	0,00	30,57
33789	33789	0,00	20,67
34126	34126	0,00	32,24
31509	31509	0,00	30,65
31628	31628	0,00	30,47
33502	33502	0,00	32,61
31856	31856	0,00	30,19
31958	31958	0,00	22,05
31133	31133	0,00	30,89
31312	31312	0,00	27,22
30731	30731	0,00	10,79
31073	31073	0,00	10,51
31279	31279	0,00	10,42
31536	31536	0,00	10,69

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	Linola[®] Fett Creme / Linola[®] H Fett N / Alfason[®] Repair
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30724-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Linola[®] Fett Creme / Linola[®] H Fett N / Alfason[®] Repair; Alfason[®] Repair; Linola[®] Fett; Linola[®] Fett Creme; Linola[®] H Fett N

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Linola[®] Fett Creme / Linola[®] H Fett N / Alfason[®] Repair* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Alfason [®] Repair	4	1	11
Linola [®] Fett Creme	4	3	22
Linola [®] H Fett N	3	1	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Linola[®] Fett Creme / Linola[®] H Fett N / Alfason[®] Repair* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Linola[®] Fett Creme / Linola[®] H Fett N / Alfason[®] Repair* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Astellas Pharma	Alfason [®] Repair	12F18/77	30724	55	entfällt
Astellas Pharma	Alfason [®] Repair	13E16/76	31069	40	entfällt
Astellas Pharma	Alfason [®] Repair	16G60/75	32993	40	entfällt
LEO Pharma GmbH	Alfason [®] Repair	17E20/75	33790	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Fett Creme	235260	30771	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Fett Creme	337280	31096	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Fett Creme	611011	33243	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Fett Creme	612211	33260	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] H Fett N	333080	31092	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] H Fett N	611060	33211	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] H Fett N	801410	34128	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 455 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Linola[®] Fett Creme / Linola[®] H Fett N / Alfason[®] Repair*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.
- 23 510 Spektren aus insgesamt 479 Chargen von 157 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Linola[®] Fett Creme / Linola[®] H Fett N / Alfason[®] Repair*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Astellas Pharma	Alfason [®] Repair	15K07/77	32562	40
Dr. Wolff	Linola [®] Fett Creme	603820	32561	40
Dr. Wolff	Linola [®] Fett Creme	607250	34125	40
Dr. Wolff	Linola [®] Fett Creme	802990	34253	40
Dr. Wolff	Linola [®] H Fett N	603230	32560	40
Dr. Wolff	Linola [®] H Fett N	611060	33038	40

- 20 221 Spektren aus insgesamt 431 Chargen von 201 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 39 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 34 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Linola[®] Fett Creme / Linola[®] H Fett N / Alfason[®] Repair*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 34 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Astellas	Alfason [®] Repair	13H02/76	1
GEHE	Alfason [®] Repair	17J11/79	1
GEHE	Alfason [®] Repair	17J13/76	1
GEHE	Alfason [®] Repair	17K83/75	1
GEHE	Alfason [®] Repair	18EB5/75	1
GEHE	Alfason [®] Repair	18I90/75	1
Phoenix	Alfason [®] Repair	15/03/75	1
Phönix	Alfason [®] Repair	15J09/75	1
PHÖNIX	Alfason [®] Repair	17E77/75	2
PHÖNIX	Alfason [®] Repair	17E81/75	2
PHÖNIX	Alfason [®] Repair	17F72/75	1
Caelo	Linola [®] Fett Creme	435161	1
Caelo	Linola [®] Fett Creme	238540	1
Caelo	Linola [®] Fett Creme	438070	1
Dr. Wolff	Linola [®] Fett Creme	237920	1
Dr. Wolff	Linola [®] Fett Creme	333650	1
Dr. Wolff	Linola [®] Fett Creme	432591	1
Dr. Wolff	Linola [®] Fett Creme	437270	1
Dr. Wolff	Linola [®] Fett Creme	610320	1
Dr. Wolff	Linola [®] Fett Creme	101808	1
Dr. Wolff / Alliance He...	Linola [®] Fett Creme	709800	1
Dr. Wolff / Gehe	Linola [®] Fett Creme	337860	1
Dr. Wolff / Anzag	Linola [®] Fett Creme	237710	1
Dr. Wolff/Phönix	Linola [®] Fett Creme	700310	1
Dr. Wolff/Phönix	Linola [®] Fett Creme	810170	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
dr.wolff	Linola [®] Fett Creme	337760	1
dr.wolff	Linola [®] Fett Creme	337770	1
Dr.Wolff	Linola [®] Fett Creme	431160	1
Dr.Wolff	Linola [®] Fett Creme	810170	1
Dr.Wolff/NOW	Linola [®] Fett Creme	435160	1
Dr.Wolff/Sanacorp	Linola [®] Fett Creme	700320	1
Dr.Wolff/Sanacorp	Linola [®] Fett Creme	704020	1
Löwen City-Apotheke Bar...	Linola [®] Fett Creme	231060	1
Phönix	Linola [®] Fett Creme	238540	1
Wolff / Wolff	Linola [®] Fett Creme	431190	1
Wolff/Phönix	Linola [®] Fett Creme	337770	1
Engel-Apotheke	Linola [®] H Fett N	2319Q-07101	1

- 5508 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2684 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Linola[®] Fett Creme / Linola[®] H Fett N / Alfason[®] Repair* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Linola[®] Fett Creme / Linola[®] H Fett N / Alfason[®] Repair* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	455	0	23 510
Typ B	0	238	2	20 204
Typ C	0	35	4	5508

Die Substanz/Substanzgruppe *Linola[®] Fett Creme / Linola[®] H Fett N / Alfason[®] Repair* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9597 %)	100,0000 % (> 98,6813 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9444 %)	99,1667 % (> 97,9167 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7738 %)	89,7436 % (> 82,0513 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Linola[®] Fett Creme / Linola[®] H Fett N / Alfason[®] Repair* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Alfason Basis Cresa [®]	10,33	—
Dermatop [®] Basissalbe	14,29	—
Excipial [®] Lipocrema	30,27	—
Lipolotio urea 5% F Körperlotion	55,43	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Linola[®] Fett Creme / Linola[®] H Fett N / Alfason[®] Repair* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33243	33243	0,00	22,61
33260	33260	0,00	21,77
30771	30771	0,00	16,51
31096	31096	0,00	19,13
32993	32993	0,00	15,61
33790	33790	0,00	16,92
31092	31092	0,00	17,68
33211	33211	0,00	22,02
34128	34128	0,00	24,67
30724	30724	0,00	20,25
31069	31069	0,00	8,98

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	Lipolotio urea 5% F Körperlotion
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30973-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Lipolotio urea 5% F Körperlotion; Allergika Lipolotio urea 5% F Körperlotion

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lipolotio urea 5% F Körperlotion* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Lipolotio urea 5% F Körperlotion	3	1	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Lipolotio urea 5% F Körperlotion* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lipolotio urea 5% F Körperlotion* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Allergika	Lipolotio urea 5...	1205050	30973	80	entfällt
Allergika	Lipolotio urea 5...	13112021	31766	60	entfällt
Allergika	Lipolotio urea 5...	1801022	34362	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lipolotio urea 5% F Körperlotion*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 785 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lipolotio urea 5% F Körperlotion*.
- 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
Allergika	Lipolotio urea 5% F Körperlo...	1502011	32766	40
Allergika	Lipolotio urea 5% F Körperlo...	1502011	33482	40

- 20381 Spektren aus insgesamt 436 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lipolotio urea 5% F Körperlotion*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5547 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2718 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lipolotio urea 5% F Körperlotion* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lipolotio urea 5% F Körperlotion* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	23 785
Typ B	0	80	0	20 381
Typ C	0	0	0	5547

Die Substanz/Substanzgruppe *Lipolotio urea 5% F Körperlotion* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9599 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7982 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Lipolotio urea 5% F Körperlotion* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Neuroderm [®] Pflegecreme Lipo	16,19	—
Dermatest Basis Salbe	24,36	—
Allergika Nachtkerzenölcreme 20%	35,48	—
Excipial [®] U Lipolotio	39,83	—
Dermifant [®] Kindercreme	49,73	—
DMS [®] -Basiscreme High Classic	65,65	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Lipolotio urea 5% F Körperlotion* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30973	30973	0,00	30,18
34362	34362	0,00	37,85
31766	31766	0,00	39,95

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	Lygal[®] Kopfsalbe N 3%
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	31049-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Lygal[®] Kopfsalbe N 3%

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lygal[®] Kopfsalbe N 3%* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Lygal [®] Kopfsalbe N 3%	2	2	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Lygal[®] Kopfsalbe N 3%* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lygal[®] Kopfsalbe N 3%* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taurus	Lygal [®] Kopfsalbe...	124311	31049	40	entfällt
Taurus	Lygal [®] Kopfsalbe...	143710	31763	60	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lygal[®] Kopfsalbe N 3%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 865 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lygal[®] Kopfsalbe N 3%*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taurus	Lygal [®] Kopfsalbe N 3%	160732	32763	40
Taurus	Lygal [®] Kopfsalbe N 3%	181802	34127	40
Taurus	Lygal [®] Kopfsalbe N 3%	160732	33261	40

- 20 341 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lygal[®] Kopfsalbe N 3%*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Almirall	Lygal [®] Kopfsalbe N 3%	181908	1
Almirall	Lygal [®] Kopfsalbe N 3%	174928	1
Taurus Pharma	Lygal [®] Kopfsalbe N 3%	134507	1

- 5544 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2715 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lygal[®] Kopfsalbe N 3%* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lygal[®] Kopfsalbe N 3%* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	100	0	23 865
Typ B	0	120	0	20 341
Typ C	0	3	0	5544

Die Substanz/Substanzgruppe *Lygal[®] Kopfsalbe N 3%* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9602 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9441 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7956 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Lygal® Kopfsalbe N 3%* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lygal® Salbengrundlage	38,98	–
Stomahesive® Adhäsivpaste	55,74	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Lygal® Kopfsalbe N 3%* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31049	31049	0,00	38,98
31763	31763	0,00	39,04

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	Lygal [®] Salbengrundlage
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	31014-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Lygal[®] Salbengrundlage

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lygal[®] Salbengrundlage* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Lygal [®] Salbengrundlage	3	2	19

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Lygal[®] Salbengrundlage* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lygal[®] Salbengrundlage* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taurus	Lygal [®] Salbengru...	121302P	31014	40	entfällt
Taurus	Lygal [®] Salbengru...	154841	32749	40	entfällt
Taurus	Lygal [®] Salbengru...	164201	32772	40	entfällt
Taurus	Lygal [®] Salbengru...	164201	33244	40	entfällt
Taurus	Lygal [®] Salbengru...	164201	33297	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lygal[®] Salbengrundlage*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 765 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lygal[®] Salbengrundlage*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Almirall	Lygal [®] Salbengrundlage	174104	33988	40
Taurus	Lygal [®] Salbengrundlage	124904P	31704	60

- 20 361 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 45 Spektren von 19 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lygal*[®] *Salbengrundlage*.
- 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
Almiral / Gehe	Lygal [®] Salbengrundlage	175007	4
Almiral / Gehe	Lygal [®] Salbengrundlage	182905	2
Almiral / Phönix	Lygal [®] Salbengrundlage	174106	1
Almirall	Lygal [®] Salbengrundlage	175007	1
Almirall	Lygal [®] Salbengrundlage	174106	2
Almirall	Lygal [®] Salbengrundlage	175008	1
Almirall	Lygal [®] Salbengrundlage	182002	1
Almirall / Gehe	Lygal [®] Salbengrundlage	175008	2
almirall/gehe	Lygal [®] Salbengrundlage	174106	1
Almirall/Noweda	Lygal [®] Salbengrundlage	175008	1
Almirall/Noweda	Lygal [®] Salbengrundlage	182903	1
Caelo	Lygal [®] Salbengrundlage	174106	1
Caelo	Lygal [®] Salbengrundlage	141601P	1
Caelo	Lygal [®] Salbengrundlage	182903	1
Finteler Apotheke	Lygal [®] Salbengrundlage	1704011	1
Phoenix WE: 08.11.17 20...	Lygal [®] Salbengrundlage	172803_2	1
TAUROS PHARMA	Lygal [®] Salbengrundlage	124803	1
TAUROS PHARMA	Lygal [®] Salbengrundlage	141601P	1
Taurus	Lygal [®] Salbengrundlage	124803	2
Taurus	Lygal [®] Salbengrundlage	133401T	2
Taurus	Lygal [®] Salbengrundlage	141601T	1
Taurus	Lygal [®] Salbengrundlage	133402	1
Taurus	Lygal [®] Salbengrundlage	141603	2
Taurus	Lygal [®] Salbengrundlage	18121705	1
Taurus / Gehe	Lygal [®] Salbengrundlage	1704011	1
Taurus Pharma	Lygal [®] Salbengrundlage	133401T	2
Taurus Pharma	Lygal [®] Salbengrundlage	133401P	1
TAURUS PHARMA	Lygal [®] Salbengrundlage	141602T	1
TAURUS PHARMA	Lygal [®] Salbengrundlage	154841	1
Taurus Pharma / Gehe	Lygal [®] Salbengrundlage	133401T	1
Taurus Pharma GmbH	Lygal [®] Salbengrundlage	164803	1
Taurus Pharma GmbH	Lygal [®] Salbengrundlage	172803_2	1
Taurus / Phönix	Lygal [®] Salbengrundlage	133401T	1
Taurus/Phönix	Lygal [®] Salbengrundlage	154841	1
TAUROS PHARMA	Lygal [®] Salbengrundlage		1

- 5502 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2698 Chargen von 142 weiteren Substanzen.

Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Lygal® Salbengrundlage* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lygal® Salbengrundlage* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	23 765
Typ B	0	100	0	20 361
Typ C	0	43	2	5502

Die Substanz/Substanzgruppe *Lygal® Salbengrundlage* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9599 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9442 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7735 %)	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 *Lygal® Salbengrundlage* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lygal® Kopfsalbe N 3%	20,12	—
Stomahesive® Adhäsivpaste	38,96	—
Asche Basis® Fettsalbe	103,35	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Lygal® Salbengrundlage* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33244	33244	0,00	27,85
32749	32749	0,00	26,08
31014	31014	0,00	21,75
32772	32772	0,00	31,42
33297	33297	0,00	23,66

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	Majoranöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30454-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Majoranöl; Majoranae aetheroleum; Oleum Majoranae

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Majoranöl	5	1	19

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Majoranöl	16170005	32819	40	entfällt
Caelo	Majoranöl	190992	34436	40	20190410*
Taoasis	Majoranöl	130312-111991BAG90451	31137	40	entfällt
Taoasis	Majoranöl	3701004-121123	32067	60	entfällt
Taoasis	Majoranöl	1700187-3444	34275	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 23 745 Spektren aus insgesamt 485 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in 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
Taoasis	Majoranöl	1838-125624	32478	40
Caelo	Majoranöl	16170005	32919	40

- 20381 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 32 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 19 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl*.
- 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
Bombastus	Majoranöl	278279	1
Caelo	Majoranöl	13121301	1
Caelo	Majoranöl	12041602	7
Caelo	Majoranöl	15051505	1
Caelo	Majoranöl	13041603	2
Caelo	Majoranöl	13041606	1
Caelo	Majoranöl	14198304	1
Caelo	Majoranöl	13041601	1
Taoasis	Majoranöl	29293-98717	1
Taoasis	Majoranöl	130312-111347	1
Taoasis	Majoranöl	130312-111870	1
Taoasis	Majoranöl	130910-116960	1
Taoasis	Majoranöl	130910-117430	1
Taoasis	Majoranöl	3701004-119994	2
Taoasis	Majoranöl	1631-122347	1
Taoasis	Majoranöl	1838-127470	3
Taoasis	Majoranöl	1631-124621	1
Taoasis	Majoranöl	1987-1387	3
Taoasis	Majoranöl	1987-767	1
Taoasis/Gehe	Majoranöl	29293-98717	1

- 5515 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2699 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Majoranöl* geprüft

und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	23 745
Typ B	0	80	0	20 381
Typ C	0	31	1	5515

Die Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9599 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7742 %)	96,8750 % (> 87,5000 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Karottensamenöl	22,62	–
Teebaumöl	26,48	–
Zypressenöl	63,37	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31137	31137	0,00	66,50
32067	32067	0,00	41,58
34275	34275	0,00	69,29
32819	32819	0,00	52,42
34436	34436	0,00	45,27

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 **Mandarinenöl, grün**
Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **33798-2020-03-11**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Mandarinenöl, grün

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mandarinenöl, grün* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Mandarinenöl, grün	2	2	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Mandarinenöl, grün* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Mandarinenöl, grün* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Primavera	Mandarinenöl, grün	00431E25	33798	40	entfällt
Primavera	Mandarinenöl, grün	00381H25	33806	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mandarinenöl, grün*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 885 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mandarinenöl, grün*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Primavera	Mandarinenöl, grün	00425M25	33960	40
Primavera	Mandarinenöl, grün	00350J26	34397	40

- 20381 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mandarinöl, grün*.
- 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
Taoasis	Mandarinöl, grün	110776-2806	1

- 5546 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2717 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Mandarinöl, grün* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mandarinöl, grün* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	23 885
Typ B	0	80	0	20 381
Typ C	0	1	0	5546

Die Substanz/Substanzgruppe *Mandarinöl, grün* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8428 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Mandarinenöl, grün* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Citronenöl	25,45	–
Limettenöl	29,18	–
Grapefruitöl Bio	37,29	–
Orangenöl	50,27	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Mandarinenöl, grün* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33798	33798	0,00	24,88
33806	33806	0,00	25,28

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	Manukaöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	31545-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Manukaöl; Oleum leptospermum scoparium

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Manukaöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Manukaöl	3	2	10

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Manukaöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Manukaöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Manukaöl	1235-116650	31545	60	entfällt
Taoasis	Manukaöl	14286-119821	31655	60	entfällt
Taoasis	Manukaöl	83579-2408	33994	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Manukaöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 805 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Manukaöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Primavera	Manukaöl	00476A27	34390	40
Taoasis	Manukaöl	42798-125299	32799	40
Taoasis	Manukaöl	42798-125299	33198	40

- 20 341 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 19 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Manukaöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Manukaöl	36968-121509	1
Taoasis	Manukaöl	23694-122415	1
Taoasis	Manukaöl	23694-123569	1
Taoasis	Manukaöl	42798-125299	3
Taoasis	Manukaöl	65261-127051	1
Taoasis	Manukaöl	42798-126332	2
Taoasis	Manukaöl	83579-2220	4
Taoasis	Manukaöl	96134-2927	3
Taoasis	Manukaöl	2501-3536	1
Taoasis	Manukaöl	96134-2223	1
Canea Pharma GmbH	Manukaöl		1

- 5528 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2707 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Manukaöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Manukaöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	23 805
Typ B	0	120	0	20 341
Typ C	0	19	0	5528

Die Substanz/Substanzgruppe *Manukaöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9600 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9441 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7757 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Manukaöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Vetiver Bourbon Öl	25,64	—
Cistrosenöl	39,68	—
Immortelleöl	43,30	—
Cardamom (etherisches Öl)	45,22	—
Ysopöl	48,47	—
Kreuzkümmelöl	49,00	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Manukaöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31545	31545	0,00	34,71
31655	31655	0,00	33,96
33994	33994	0,00	25,34

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR

bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Melisse 30 % (etherisches Öl)**
Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **33812-2020-03-11**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Melisse 30 % (etherisches Öl)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Melisse 30 % (etherisches Öl)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Melisse 30 % (etherisches Öl)	2	1	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Melisse 30 % (etherisches Öl)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Melisse 30 % (etherisches Öl)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Primavera	Melisse 30 % (et...	01029J25	33812	40	entfällt
Primavera	Melisse 30 % (et...	00344A26	33962	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Melisse 30 % (etherisches Öl)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 885 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 30 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Melisse 30 % (etherisches Öl)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Primavera	Melisse 30 % (etherisches Öl)	00362G26	34297	30

- 20 431 Spektren aus insgesamt 436 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Melisse 30 % (etherisches Öl)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5547 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2718 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Melisse 30 % (etherisches Öl)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Melisse 30 % (etherisches Öl)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	23 885
Typ B	0	30	0	20 431
Typ C	0	0	0	5547

Die Substanz/Substanzgruppe *Melisse 30 % (etherisches Öl)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9449 %)	100,0000 % (> 80,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7982 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Melisse 30 % (etherisches Öl)* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Petitgrainöl	27,25	—
Neroliöl	31,82	—
Thymianöl, weiss	38,19	—
Lavendelöl	41,80	—
Korianderöl	44,30	—
Spearmintöl	46,45	—
Wacholderbeeröl	47,92	—
Kamillenöl, marokkanisch	50,08	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Melisse 30 % (etherisches Öl)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33812	33812	0,00	27,25
33962	33962	0,00	29,88

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 **Melissenöl**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 33800-2020-03-11
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Melissenöl

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Melissenöl	4	1	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Primavera	Melissenöl	00720H25	33800	40	entfällt
Primavera	Melissenöl	00010J26	34298	30	entfällt
Primavera	Melissenöl	00026A27	34404	40	entfällt
Taoasis	Melissenöl	640	33831	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 150 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 815 Spektren aus insgesamt 486 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl*.
- 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
Primavera	Melissenöl	00065E26	34166	40

- 20 421 Spektren aus insgesamt 436 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5547 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2718 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Melissenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	150	0	23 815
Typ B	0	0	40	20 421
Typ C	0	0	0	5547

Die Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9600 %)	100,0000 % (> 96,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	0,0000 % ($\geq$ 0,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7982 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Immortelleöl	15,47	—
Ingweröl	22,91	—
Lemongrasöl	32,99	—
Zedernholzöl	33,32	—
Spearmintöl	36,37	—
Zirbelkieferöl	36,42	—
Cistrosenöl	36,75	—
Zypresenöl	40,08	—
Myrtenöl	40,33	—
Citronellöl	44,55	—
Vetiver Bourbon Öl	48,31	—
Majoranöl	48,32	—
Limettenöl	50,24	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33800	33800	0,00	20,58
34298	34298	0,00	17,85
34404	34404	0,00	17,21
33831	33831	0,00	20,43

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	Myrrhenöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30748-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Myrrhenöl; Oleum myrrha

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Myrrhenöl	3	2	4

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Myrrhenöl	30007-120958	31692	60	entfällt
Taoasis	Myrrhenöl	41197-124418BAG90451	32271	40	entfällt
Taoasis	Myrrhenöl	2206-2428	33992	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 825 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Myrrhenöl	22920-105398BAG90451	30748	40
Taoasis	Myrrhenöl	41197-126694	33050	40
Taoasis	Myrrhenöl	41197-126694	33051	40

- 20 341 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Myrrhenöl	2067-107953	1
Taoasis	Myrrhenöl	17F02206-4099	1
Taoasis	Myrrhenöl	2206-1873	2
Taoasis	Myrrhenöl	2379-6234	1

- 5542 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2714 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Myrrhenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	23 825
Typ B	0	79	41	20 341
Typ C	0	4	1	5542

Die Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9600 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9441 %)	65,8333 % (> 63,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7861 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Orangenöl	49,69	–
Grapefruitöl Bio	52,86	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
32271	32271	0,00	156,53
33992	33992	0,00	44,68
31692	31692	0,00	112,85

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	Nelkenöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	31270-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Nelkenöl; Caryophylli floris aetheroleum; Gewürznelkenöl; Oleum caryophylli

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Nelkenöl	4	1	6

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Bombastus	Nelkenöl	279132	31035	40	entfällt
Caelo	Nelkenöl	12380605	31270	40	entfällt
Taoasis	Nelkenöl	2891012-116936	31557	60	entfällt
Taoasis	Nelkenöl	1426-120481	31683	60	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 765 Spektren aus insgesamt 486 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in 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
Taoasis	Nelkenöl	1598-124689	32938	40
Taoasis	Nelkenöl	1598-124689	32940	40

- 20381 Spektren aus insgesamt 436 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 6 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Nelkenöl	15402108	1
Caelo	Nelkenöl	15316102	1
Caelo	Nelkenöl	17354205	1
Caelo	Nelkenöl	15316103	1
Caelo	Nelkenöl	15119304	1
Primavera	Nelkenöl	47G24	1

- 5541 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2712 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Nelkenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	23 765
Typ B	0	80	0	20 381
Typ C	0	5	1	5541

Die Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9599 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7838 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Siam-Benzoe (Lösung)	425,49	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
31270	31270	0,00	442,85
31035	31035	0,00	442,93
31557	31557	0,00	425,49
31683	31683	0,00	432,41

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	Neroliöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	31260-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Neroliöl; Oleum citrus aurantium var. amara; Oleum neroli

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Neroliöl	4	2	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Primavera	Neroliöl	00237B27	34406	40	entfällt
Taoasis	Neroliöl	91029-115714	31260	40	entfällt
Taoasis	Neroliöl	6142-120057BAG90451	31695	60	entfällt
Taoasis	Neroliöl	0717/4-3018	34283	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 785 Spektren aus insgesamt 486 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Neroliöl	125052-124958	32805	40
Taoasis	Neroliöl	071704-1966	33993	40
Taoasis	Neroliöl	125052-124958	33042	40

- 20 341 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5547 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2718 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Neroliöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	23 785
Typ B	0	40	80	20 341
Typ C	0	0	0	5547

Die Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9599 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9441 %)	33,3333 % (> 30,8333 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7982 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Korianderöl	32,19	—
Thymianöl, weiss	38,38	—
Lavendelöl	43,70	—
Kamillenöl, marokkanisch	47,08	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31695	31695	0,00	50,43
31260	31260	0,00	46,78
34283	34283	0,00	53,39
34406	34406	0,00	43,70

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	Neuroderm® Pflegecreme Lipo
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30721-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Neuroderm® Pflegecreme Lipo

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm® Pflegecreme Lipo* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Neuroderm® Pflegecreme Lipo	3	2	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm[®] Pflegecreme Lipo* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm[®] Pflegecreme Lipo* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Infectopharm	Neuroderm [®] Pfleg...	S031202.1	30721	40	entfällt
Infectopharm	Neuroderm [®] Pfleg...	S031506.1	31672	60	entfällt
Infectopharm	Neuroderm [®] Pfleg...	S051723.1	34045	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm[®] Pflegecreme Lipo*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 825 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm[®] Pflegecreme Lipo*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Infectopharm	Neuroderm [®] Pflegecreme Lipo	S071617.2	32739	40
Infectopharm	Neuroderm [®] Pflegecreme Lipo	S021706.1	33287	40

- 20 381 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm® Pflegecreme Lipo*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Infectopharm	Neuroderm [®] Pflegecreme Lipo		1
Infectopharm/AHD	Neuroderm [®] Pflegecreme Lipo		1

- 5545 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2717 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm® Pflegecreme Lipo* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Neuroderm® Pflegecreme Lipo* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	23 825
Typ B	0	80	0	20 381
Typ C	0	2	0	5545

Die Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm® Pflegecreme Lipo* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9600 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8074 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm® Pflegecreme Lipo* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lipolotio urea 5% F Körperlotion	24,65	–
Dermatest Basis Salbe	25,08	–
Allergika Nachtkerzenölcreme 20%	52,68	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm® Pflegecreme Lipo* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30721	30721	0,00	30,94
31672	31672	0,00	24,50
34045	34045	0,00	30,47

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	Nicotin
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	31019-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Nicotin; (-)-Nicotin; Nikotin

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Nicotin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Nicotin	3	1	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Nicotin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Nicotin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Roth	Nicotin	152183017	31019	20	1402687
Roth	Nicotin	194210173	31508	60	1410523
Roth	Nicotin	194210173	31518	60	entfällt
Roth	Nicotin	116210173	31948	45	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 185 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nicotin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 780 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nicotin*.
- 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
Roth	Nicotin	137210173	33291	40

- 20 421 Spektren aus insgesamt 436 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nicotin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5547 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2718 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Nicotin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Nicotin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	185	0	23 780
Typ B	0	40	0	20 421
Typ C	0	0	0	5547

Die Substanz/Substanzgruppe *Nicotin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9599 %)	100,0000 % (> 96,7568 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7982 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Nicotin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dichloressigsäure	153,15	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Nicotin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31019	31019	0,00	169,96
31508	31508	0,00	168,62
31518	31518	0,00	168,94
31948	31948	0,00	169,55

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	Orangen-Aroma
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	31190-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Orangen-Aroma

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Orangen-Aroma* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Orangen-Aroma	4	6	41

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Orangen-Aroma* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Orangen-Aroma* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Orangen-Aroma	13123307	31190	40	entfällt
Caelo	Orangen-Aroma	13406108	31402	40	entfällt
Caelo	Orangen-Aroma	163470	33100	40	20161221*
Fagron	Orangen-Aroma	13H23-B41-295530	31510	60	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Orangen-Aroma*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 785 Spektren aus insgesamt 486 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Orangen-Aroma*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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	Orangen-Aroma	162063	32331	40
Caelo	Orangen-Aroma	173005	33881	40
Caelo	Orangen-Aroma	180831	34076	40
Caelo	Orangen-Aroma	182057	34224	40
Caelo	Orangen-Aroma	183261	34323	40
Caelo	Orangen-Aroma	190933	34629	40

- 20 221 Spektren aus insgesamt 431 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 99 Spektren von 54 *Apo-Ident*-Kunden aus 43 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Orangen-Aroma*.
- 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
Allergika/Kehr	Orangen-Aroma	16056107	1
Audor Pharma	Orangen-Aroma	15215409	1
Caelo	Orangen-Aroma	23051201	1
Caelo	Orangen-Aroma	12216712	2
Caelo	Orangen-Aroma	25031304	1
Caelo	Orangen-Aroma	12356503	2
Caelo	Orangen-Aroma	13330206	1
Caelo	Orangen-Aroma	14150707	3
Caelo	Orangen-Aroma	13406104	1
Caelo	Orangen-Aroma	14352904	3
Caelo	Orangen-Aroma	15215402	3
Caelo	Orangen-Aroma	15215403	2
Caelo	Orangen-Aroma	15215410	1
Caelo	Orangen-Aroma	16056107	4
Caelo	Orangen-Aroma	16206301	1
Caelo	Orangen-Aroma	16056108	1
Caelo	Orangen-Aroma	16347005	8
Caelo	Orangen-Aroma	17055104	1
Caelo	Orangen-Aroma	17055103	1
Caelo	Orangen-Aroma	17055110	1
Caelo	Orangen-Aroma	17300509	4
Caelo	Orangen-Aroma	18205701	4
Caelo	Orangen-Aroma	14150706	4
Caelo	Orangen-Aroma	16056105	7
Caelo	Orangen-Aroma	18326103	5
Caelo	Orangen-Aroma	17300507	5
Caelo	Orangen-Aroma	18083103	4
Caelo	Orangen-Aroma	14150714	1
Caelo	Orangen-Aroma	19093301	1
Caelo	Orangen-Aroma	14352903	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Orangen-Aroma	15215401	1
Caelo	Orangen-Aroma	17300501	3
Caelo	Orangen-Aroma	12356502	1
Caelo	Orangen-Aroma	13123305	2
Caelo	Orangen-Aroma	13406101	2
Caelo	Orangen-Aroma	15215408	2
Caelo	Orangen-Aroma	160566107	1
Euro OTC	Orangen-Aroma	17055103	1
Fagron	Orangen-Aroma	17A30-B02-335197	1
Fagron	Orangen-Aroma	17300507	1
Caelo	Orangen-Aroma	14352906	1
Caelo	Orangen-Aroma	13123309	1
Caelo	Orangen-Aroma	13330207	1
Caelo	Orangen-Aroma	14150703	1
Sanacorp	Orangen-Aroma	12356503	1
Fagron	Orangen-Aroma	14352904	1
Caelo	Orangen-Aroma	13406108	2
Caelo	Orangen-Aroma		1

- 5448 Spektren von 485 *Apo-Ident*-Kunden aus 2675 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Orangen-Aroma* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Orangen-Aroma* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	23 785
Typ B	0	240	0	20 221
Typ C	0	97	2	5448

Die Substanz/Substanzgruppe *Orangen-Aroma* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9599 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9440 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7727 %)	97,9798 % (> 94,9495 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Orangen-Aroma* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ethanol 70% rein / vergällt	35,79	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Orangen-Aroma* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31190	31190	0,00	59,52
31402	31402	0,00	59,76
33100	33100	0,00	62,00
31510	31510	0,00	108,20

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	Palmarosaöl Bio
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30597-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Palmarosaöl Bio; Oleum cymbopogon martinii; Oleum palmarosae

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Palmarosaöl Bio	3	3	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Palmarosaöl Bio	2461021-121891	31828	60	entfällt
Taoasis	Palmarosaöl Bio	4941003-126708	33043	40	entfällt
Taoasis	Palmarosaöl Bio	2141-3447	34289	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 825 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Primavera	Palmarosaöl Bio	00500L26	34366	40
Taoasis	Palmarosaöl Bio	17524-105015BAG90451	30597	40
Taoasis	Palmarosaöl Bio	104704-129227	33856	40
Taoasis	Palmarosaöl Bio	17524-105015BAG90451	30671	40
Taoasis	Palmarosaöl Bio	4941003-126708	33044	40

- 20 261 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Palmarosaöl Bio	121018-111094	1
Taoasis	Palmarosaöl Bio	121018-111872	2
Taoasis GmbH/ Taoasis	Palmarosaöl Bio	2587-7434	1
Taoasis/Taoasis	Palmarosaöl Bio	121018-111872	1

- 5542 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2715 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Palmarosaöl Bio* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	23 825
Typ B	0	200	0	20 261
Typ C	0	5	0	5542

Die Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9600 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9441 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7861 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Majoranöl	96,26	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31828	31828	0,00	123,76
34289	34289	0,00	116,31
33043	33043	0,00	108,42

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	Panthenol-Salbe Lichtenstein
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30727-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Panthenol-Salbe Lichtenstein

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Panthenol-Salbe Lichtenstein	3	2	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Winthrop	Panthenol-Salbe ...	2290680H	30727	40	entfällt
Winthrop	Panthenol-Salbe ...	2290718H	31091	40	entfällt
Zentiva Pharm. ...	Panthenol-Salbe ...	EH4594	31764	60	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 825 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Zentiva Pharma GmbH	Panthenol-Salbe Lichtenstein	GC5567	33284	40
Zentiva Pharma GmbH	Panthenol-Salbe Lichtenstein	GD5661	33425	40

- 20381 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5547 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2718 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Panthenol-Salbe Lichtenstein* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	23 825
Typ B	0	80	0	20 381
Typ C	0	0	0	5547

Die Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9600 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7982 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
La Roche-Posay Cold Cream Naturel	101,10	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31764	31764	0,00	158,75
30727	30727	0,00	191,37
31091	31091	0,00	188,29

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	Parfümöl Vanille
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30665-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Parfümöl Vanille; Oleum vanillae planifoliae; Vanilleöl; Vanille-Parfümöl

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Parfümöl Vanille	3	1	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Parfümöl Vanille	10293212	30665	40	entfällt
Caelo	Parfümöl Vanille	13393501	31191	40	1403100
Caelo	Parfümöl Vanille	13393501	31400	40	entfällt
Caelo	Parfümöl Vanille	14284107	31786	60	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 785 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in 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	Parfümöl Vanille	15316308	33439	40
Caelo	Parfümöl Vanille	15316308	33440	40

- 20381 Spektren aus insgesamt 436 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 14 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Parfümöl Vanille	15316308	12
Caelo	Parfümöl Vanille	17054404	2

- 5533 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2716 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Parfümöl Vanille* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	23 785
Typ B	0	80	0	20 381
Typ C	0	14	0	5533

Die Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9599 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7770 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lachsöl	97,52	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30665	30665	0,00	124,41
31191	31191	0,00	121,47
31400	31400	0,00	122,13
31786	31786	0,00	130,61

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	Patchouli Öl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	31547-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Patchouli Öl; Oleum pogostemon cablin

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Patchouli Öl	3	3	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Patchouli Öl	14167204	31619	60	entfällt
Taoasis	Patchouli Öl	130930-112789	31547	60	entfällt
Taoasis	Patchouli Öl	FFL735-123003	32172	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 805 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Primavera	Patchouli Öl	00475B27	34389	40
Taoasis	Patchouli Öl	1633-126207	33031	40
Taoasis	Patchouli Öl	P29-1186	34113	40
Taoasis	Patchouli Öl	1633-126207	33032	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Patchouli Öl	130930-116684	1
Taoasis	Patchouli Öl	33474-119161	1

- 5545 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2716 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Patchouli Öl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	23 805
Typ B	0	74	86	20 301
Typ C	0	1	1	5545

Die Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9600 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9441 %)	46,2500 % (> 44,3750 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8074 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lemongrasöl	23,47	—
Majoranöl	25,71	—
Karottensamenöl	29,35	—
Teebaumöl	29,59	—
Zedernholzöl	33,17	—
Immortelleöl	44,08	—
Melissenöl	49,57	—
Zypressenöl	51,03	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31619	31619	0,00	35,10
31547	31547	0,00	23,47
32172	32172	0,00	37,14

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Pfefferminzöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30930-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Pfefferminzöl; Japanisches Heilöl; Menthae piperitae aetheroleum; Oleum menthae piperitae dopp. rectific.

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Pfefferminzöl	4	5	35

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Primavera	Pfefferminzöl	00098J25	33809	40	entfällt
Taoasis	Pfefferminzöl	443428-83579	30930	40	entfällt
Taoasis	Pfefferminzöl	525728-109217B	30965	40	entfällt
Taoasis	Pfefferminzöl	2016104277-125426	32481	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 805 Spektren aus insgesamt 486 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Primavera	Pfefferminzöl	00374B26	33958	40
Primavera	Pfefferminzöl	00221G26	34168	40

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Primavera	Pfefferminzöl	00465A27	34371	40
Taoasis	Pfefferminzöl	2016104277-126375	32804	40
Taoasis	Pfefferminzöl	104277-126684	33030	40

- 20 261 Spektren aus insgesamt 432 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 47 Spektren von 23 *Apo-Ident*-Kunden aus 36 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 35 Chargen, 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	Pfefferminzöl	18003695	1
Bombastus	Pfefferminzöl	307854	1
Bombastus	Pfefferminzöl	286204	1
Caelo	Pfefferminzöl	12114225	1
Caelo	Pfefferminzöl	16114611	1
Caelo	Pfefferminzöl	1703032-01	1
Caelo	Pfefferminzöl	18003695	1
Caelo	Pfefferminzöl	18208412	1
Caelo	Pfefferminzöl	18221701	1
Caelo	Pfefferminzöl	18208401	1
Caelo	Pfefferminzöl	9135901	1
Caelo	Pfefferminzöl	17188609	1
Caelo	Pfefferminzöl	18221716	1
Caelo	Pfefferminzöl	18221702	1
Euro OTC	Pfefferminzöl	16114611	1
Fagron	Pfefferminzöl	19F01-803	1
Fagron	Pfefferminzöl	15B11-B08-304117	1
Kögl	Pfefferminzöl	421211154615	1
Melsan	Pfefferminzöl	1705811	1
Phoenix 28.12..18	Pfefferminzöl	18221702	1
Taoasis	Pfefferminzöl	24699-117643	1
Taoasis	Pfefferminzöl	40076-120885	1
Taoasis	Pfefferminzöl	41798-121607	1
Taoasis	Pfefferminzöl	63561-126008	2
Taoasis	Pfefferminzöl	63561-125729	1
Taoasis	Pfefferminzöl	63561-125104	1
Taoasis	Pfefferminzöl	52216-123564	1
Taoasis	Pfefferminzöl	75404-127882	1
Taoasis	Pfefferminzöl	79725-126853	1
Taoasis	Pfefferminzöl	79725-12653	1
Taoasis	Pfefferminzöl	79725-128653	2
Taoasis	Pfefferminzöl	78725-128653	1
Taoasis	Pfefferminzöl	88914-2568	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Pfefferminzöl	93360-3339	4
Taoasis	Pfefferminzöl	111455-6397	3
Taoasis	Pfefferminzöl	1800141-3963	1
Taoasis/ Kehr	Pfefferminzöl	41798-120746H08	1
Taoasis/ Kehr	Pfefferminzöl	127711	1
Toasis/Noweda	Pfefferminzöl		2

- 5500 Spektren von 488 *Apo-Ident*-Kunden aus 2683 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pfefferminzöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	23 805
Typ B	0	190	10	20 261
Typ C	0	47	0	5500

Die Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9600 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9441 %)	95,0000 % (> 93,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7735 %)	100,0000 % (> 87,2340 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Karottensamenöl	67,50	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
32481	32481	0,00	70,98
33809	33809	0,00	67,40
30930	30930	0,00	85,64
30965	30965	0,00	93,82

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	Ravensara (etherisches Öl)
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30386-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ravensara (etherisches Öl); Ravintsara (etherisches Öl)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ravensara (etherisches Öl)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ravensara (etherisches Öl)	2	3	14

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ravensara (etherisches Öl)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ravensara (etherisches Öl)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Ravensara (ether...	231012-118739	31635	60	entfällt
Taoasis	Ravensara (ether...	1687-966	33854	40	entfällt
Taoasis	Ravensara (ether...	1687-966	33872	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ravensara (etherisches Öl)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 825 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ravensara (etherisches Öl)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Primavera	Ravensara (etherisches Öl)	00065B27	34403	40
Taoasis	Ravensara (etherisches Öl)	1687-125316	32803	40
Taoasis	Ravensara (etherisches Öl)	1994-3103	34285	40
Taoasis	Ravensara (etherisches Öl)	1687-125316	33029	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 20 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ravensara (etherisches Öl)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Ravensara (etherisches Öl)	2101005-116830	3
Taoasis	Ravensara (etherisches Öl)	231012-118738	1
Taoasis	Ravensara (etherisches Öl)	231012-118892	1
Taoasis	Ravensara (etherisches Öl)	231012-119831	1
Taoasis	Ravensara (etherisches Öl)	9331006-121650	3
Taoasis	Ravensara (etherisches Öl)	231012-120291	1
Taoasis	Ravensara (etherisches Öl)	1687-125316	1
Taoasis	Ravensara (etherisches Öl)	1687-127661	1
Taoasis	Ravensara (etherisches Öl)	59/144/17	1
Taoasis	Ravensara (etherisches Öl)	1687-126824	1
Taoasis	Ravensara (etherisches Öl)	1944-1733	1
Taoasis	Ravensara (etherisches Öl)	1994-3103	1
Taoasis	Ravensara (etherisches Öl)	1944-1388	1
Taoasis	Ravensara (etherisches Öl)	2427-5280	1
Taoasis	Ravensara (etherisches Öl)	231012-118739	2

- 5527 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2703 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ravensara (etherisches Öl)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ravensara (etherisches Öl)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	23 825
Typ B	0	160	0	20 301
Typ C	0	20	0	5527

Die Substanz/Substanzgruppe *Ravensara (etherisches Öl)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9600 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9441 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7755 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ravensara (etherisches Öl)* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ysopöl	23,16	—
Salbeiöl	27,22	—
Cistrosenöl	28,54	—
Rosmarin Campheröl	34,06	—
Angelikawurzelöl	36,46	—
Myrtenöl	41,15	—
Rosmarinöl	42,40	—
Majoranöl	42,52	—
Schafgarbenöl	43,81	—
Niaouliöl	44,65	—
Cajeput (etherisches Öl)	44,91	—
Eucalyptusöl	45,11	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ravensara (etherisches Öl)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31635	31635	0,00	23,16
33872	33872	0,00	24,61
33854	33854	0,00	25,94

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Rosen-Geranie-Öl Bio
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30536-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Rosen-Geranie-Öl Bio; Oleum pelargonium graveolens; Rosengeranie

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Rosen-Geranie-Öl Bio	3	2	20

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl...	21027-119997	31698	60	entfällt
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl...	21027-121893	31776	60	entfällt
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl...	21027-121893	31951	60	entfällt
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl...	1616008-125056	33036	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 745 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Primavera	Rosen-Geranie-Öl Bio	00492L26	34372	40
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	2260-2430	34042	40
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	1616008-125056	33037	40

- 20 341 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 25 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 20 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Apomix	Rosen-Geranie-Öl Bio	2260-2431	1
Biofrid	Rosen-Geranie-Öl Bio	5010	1
Bombastus	Rosen-Geranie-Öl Bio	22625-106677	1
Primavera	Rosen-Geranie-Öl Bio	8304131	1
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	130111-110467	1
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	130729-113060	1
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	130111-112615	1
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	401011-117641	1
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	401011-117806	2
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	21027-119121	1
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	21027-120292	1
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	21027-121337	1
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	1500969-123554	1
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	A1616008-128497	1
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	1840-374	2
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	1840-128860	2
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	2445-3346	1
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	2445-3947	3
Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	2445-6615	1
Taoasis/Taoasis	Rosen-Geranie-Öl Bio	22625-104463	1

- 5522 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2698 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Rosen-Geranie-Öl Bio* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	23 745
Typ B	0	120	0	20 341
Typ C	0	25	0	5522

Die Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9599 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9441 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7748 %)	100,0000 % (> 76,0000 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Citronellöl	25,01	–
alpha-Bisabolol (Racemat) mind. 85%	33,21	–
Majoranöl	49,67	–
Karottensamenöl	52,65	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31698	31698	0,00	33,44
31776	31776	0,00	34,51
31951	31951	0,00	34,18
33036	33036	0,00	28,11

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Rosenholzöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	31556-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Rosenholzöl; Oleum aniba roseodora

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Rosenholzöl	3	2	15

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Rosenholzöl	11572-116545	31556	60	entfällt
Taoasis	Rosenholzöl	4381004-120355	31688	60	entfällt
Taoasis	Rosenholzöl	42543-2657	34106	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 805 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Primavera	Rosenholzöl	00632H26	34381	40
Taoasis	Rosenholzöl	5101015-124967	32801	40
Taoasis	Rosenholzöl	5101015-124967	33048	40

- 20 341 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 30 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Rosenholzöl	4381004-1200355	1
Taoasis	Rosenholzöl	4381004-122041	2
Taoasis	Rosenholzöl	4381004-121143	2
Taoasis	Rosenholzöl	5101017-122566	2
Taoasis	Rosenholzöl	5101015-123299	1
Taoasis	Rosenholzöl	5101015-124243	1
Taoasis	Rosenholzöl	5101015-124967	3
Taoasis	Rosenholzöl	42543-126343	1
Taoasis	Rosenholzöl	42543-127664	1
Taoasis	Rosenholzöl	42543-128666	1
Taoasis	Rosenholzöl	42543-128055	2
Taoasis	Rosenholzöl	42543-146	4
Taoasis	Rosenholzöl	42543-2053	2
Taoasis	Rosenholzöl	9177-3983	2
Taoasis	Rosenholzöl	109177-5788	4
Taoasis GmbH/ Taoasis	Rosenholzöl	109177-5788	1

- 5517 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2703 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Rosenholzöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	23 805
Typ B	0	120	0	20 319
Typ C	0	30	0	5517

Die Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9600 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9445 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7743 %)	100,0000 % (> 80,0000 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Thymianöl, weiss	40,59	–
Korianderöl	60,40	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31556	31556	0,00	45,59
31688	31688	0,00	51,94
34106	34106	0,00	40,59

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	Rosmarin Campheröl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	33803-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Rosmarin Campheröl

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Rosmarin Campheröl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Rosmarin Campheröl	2	2	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Rosmarin Campheröl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Rosmarin Campheröl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Primavera	Rosmarin Campheröl	00536K25	33803	40	entfällt
Primavera	Rosmarin Campheröl	00559B26	33959	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rosmarin Campheröl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 885 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rosmarin Campheröl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Primavera	Rosmarin Campheröl	00179G26	34170	40
Primavera	Rosmarin Campheröl	00631A27	34373	40

- 20 381 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Rosmarin Campheröl*.
- 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.
- 5547 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2718 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Rosmarin Campheröl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Rosmarin Campheröl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	23 885
Typ B	0	80	0	20 381
Typ C	0	0	0	5547

Die Substanz/Substanzgruppe *Rosmarin Campheröl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7982 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Rosmarin Campheröl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Rosmarinöl	19,99	—
Eucalyptusöl	20,41	—
Ysopöl	26,01	—
Cistrosenöl	27,08	—
Niaouliöl	28,44	—
Ravensara (etherisches Öl)	31,77	—
Cajeput (etherisches Öl)	33,23	—
Salbeiöl	37,43	—
Myrtenöl	47,24	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Rosmarin Campheröl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33803	33803	0,00	20,41
33959	33959	0,00	19,99

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 **Salbe Asche Basis / Neribas®**
Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)**
Berichtsdatum **11.03.2020**
Berichtsnummer **30774-2020-03-11**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Salbe Asche Basis / Neribas®; Asche Basis® Salbe; Neribas® Salbe

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis / Neribas®* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Asche Basis® Salbe	1	2	42
Neribas® Salbe	2	2	49

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis* / *Neribas*[®] wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis* / *Neribas*[®] sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	21038A	30774	40	entfällt
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	21038A	30833	40	entfällt
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	21038A	31080	40	entfällt
Bayer	Neribas [®] Salbe	21053B	30969	40	entfällt
Bayer	Neribas [®] Salbe	21053B	30994	40	entfällt
Jenapharm	Neribas [®] Salbe	31064C	31093	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis* / *Neribas*[®]. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 725 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis* / *Neribas*[®].
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	61067A	32590	40
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	17072A	33840	40
Jenapharm	Neribas [®] Salbe	YY00TJ0	32564	40
Jenapharm	Neribas [®] Salbe	YY016EC	33288	40
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	61067A	32924	40
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	61067A	32927	40

- 20 221 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 202 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 178 Spektren von 43 *Apo-Ident*-Kunden aus 91 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis / Neribas[®]*.
- 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
Anzag/Ichtyol-Gesellsch. ...	Asche Basis [®] Salbe	23043A	1
Caelo	Asche Basis [®] Salbe	31047A	1
Caelo	Asche Basis [®] Salbe	81708A	1
Caelo	Asche Basis [®] Salbe	83079A	2
Chiese	Asche Basis [®] Salbe	63069A	1
Chiese	Asche Basis [®] Salbe	63070A	1
Chiese	Asche Basis [®] Salbe	71073A	2
Chiese/Sanacorp WE:07.0...	Asche Basis [®] Salbe	52062A	1
chiesi	Asche Basis [®] Salbe	42055A	1
chiesi	Asche Basis [®] Salbe	44057A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	32048A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	33049A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	34051A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	41052A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	41054A	3
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	51060A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	52062A	3
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	51060A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	52063A	3
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	53065A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	63068A	1
Chiesi	Asche Basis [®] Salbe	83079A	1
Chiesi / Gehe	Asche Basis [®] Salbe	33049A	1
Chiesi / Gehe	Asche Basis [®] Salbe	33050A	1
chiesi /Gehe	Asche Basis [®] Salbe	73075A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Salbe	21039A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Salbe	52062A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Salbe	52064A	3
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Salbe	53065A	4
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Salbe	61066A	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Salbe	63069A	3
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Salbe	63070A	2
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Salbe	71071A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Salbe	71073A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Salbe	71072A	1
Chiesi GmbH	Asche Basis [®] Salbe	72074A	1
Chiesi/ Anzag	Asche Basis [®] Salbe	83079A	1
CHIESI/ NOWEDA	Asche Basis [®] Salbe	51060A	2
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Salbe	31045A	4
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Salbe	31047A	1
Chiesi/AHD	Asche Basis [®] Salbe	33049A	1
Chiesi/Anzag	Asche Basis [®] Salbe	1(92084A)	1
chiesi/gehe	Asche Basis [®] Salbe	71072A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Salbe	42056A	1
Chiesi/Gehe	Asche Basis [®] Salbe	83079A	1
Chiesi/Jenne	Asche Basis [®] Salbe	73076A	1
Chiesi/Jenne	Asche Basis [®] Salbe	74077A	2
Chiesi/Noweda	Asche Basis [®] Salbe	71072A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Salbe	23042A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Salbe	73076A	1
Chiesi/Phoenix	Asche Basis [®] Salbe	73075A	1
Chiesi/Phönix	Asche Basis [®] Salbe	51059A	1
Chiesi/Phönix	Asche Basis [®] Salbe	72074A	2
Chiesi/Phönix	Asche Basis [®] Salbe	81078A	1
Chiesi/Phönix	Asche Basis [®] Salbe	84081A	2
Chiesi/Sanacorp	Asche Basis [®] Salbe	41053A	1
Chiesi/Sanacorp	Asche Basis [®] Salbe	71072A	1
Chiesi/Sanacorp	Asche Basis [®] Salbe	83080A	1
Chieso	Asche Basis [®] Salbe	52063A	2
Gehe	Asche Basis [®] Salbe	17I21-B01	1
Caelo	Asche Basis [®] Salbe	63068A	3
Caelo	Asche Basis [®] Salbe	61067A	1
Noweda	Asche Basis [®] Salbe	71072A	1
Phönix	Asche Basis [®] Salbe	31047A	1
PPL	Asche Basis [®] Salbe	61067A	1
PPL	Asche Basis [®] Salbe	71072A	2
PPL	Asche Basis [®] Salbe	73075A	1
Sanacorp WE 29.04.17 -8...	Asche Basis [®] Salbe	63070A	1
Sanacorp/Chiesi WE:31.0...	Asche Basis [®] Salbe	41054A	1
SanacorpWE:9.12.2016 ...	Asche Basis [®] Salbe	63068A	1
WE:27.02.2016 Sanacor...	Asche Basis [®] Salbe	52063A	1
WE:Sanacorp19.01.2016 ...	Asche Basis [®] Salbe	52064A	2
WE14.12.16 Chiesi/Sanac...	Asche Basis [®] Salbe	61067A	2
Wolff/AHD	Asche Basis [®] Salbe	32048A	2
Bayer/ Sanacorp	Neribas [®] Salbe	YY006JT	3
Caelo	Neribas [®] Salbe	YY016EC	1
Caelo	Neribas [®] Salbe	YY00TJO	1
Caelo	Neribas [®] Salbe	YY00XEH	1
Caelo	Neribas [®] Salbe	YY016LN	1
Caelo	Neribas [®] Salbe	YY00CC8	1
Gehe	Neribas [®] Salbe	YY023JE	1
Jenaparm	Neribas [®] Salbe	12091812	1
Jenapharm	Neribas [®] Salbe	YY006JT	1
Jenapharm	Neribas [®] Salbe	YY016LN	2
Jenapharm	Neribas [®] Salbe	YY00XEH	1
Jenapharm	Neribas [®] Salbe	YY00TJO	1
Jenapharm	Neribas [®] Salbe	YY017LF	1
Jenapharm	Neribas [®] Salbe	YY01FX4	3
Jenapharm	Neribas [®] Salbe	YY01KHH	1
Jenapharm	Neribas [®] Salbe	YY01TF3	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Jenapharm	Neribas [®] Salbe	5121811	1
Jenapharm / Anzag	Neribas [®] Salbe	YY00THL	1
Jenapharm / Anzag	Neribas [®] Salbe	75 (YY02825)	1
Jenapharm / Anzag	Neribas [®] Salbe	76 (YY02825)	1
Jenapharm / Anzag	Neribas [®] Salbe	80 (YY02L27)	1
Jenapharm / Anzag	Neribas [®] Salbe	84 (YY02L88)	1
Jenapharm Anzag	Neribas [®] Salbe	70 (YY01YEX)	1
Jenapharm Anzag	Neribas [®] Salbe	71 (YY023J1)	1
Jenapharm Anzag	Neribas [®] Salbe	72 (YY02835)	1
Jenapharm Anzag	Neribas [®] Salbe	81 (YY02L27)	1
Jenapharm Anzag	Neribas [®] Salbe	82 (YY02L88)	1
Jenapharm Anzag	Neribas [®] Salbe	83 (YY02L88)	1
Jenapharm GmbH	Neribas [®] Salbe	YY019PE	1
Jenapharm/ Anzag	Neribas [®] Salbe	YY00K7E	2
Jenapharm/ Anzag	Neribas [®] Salbe	77 (YY02825)	1
Jenapharm/ Anzag	Neribas [®] Salbe	78 (YY02L27)	1
Jenapharm/ Anzag	Neribas [®] Salbe	79 (YY02L27)	1
Jenapharm/ Gehe	Neribas [®] Salbe	YY023J1	1
Jenapharm/ Gehe	Neribas [®] Salbe	YY02825	2
Jenapharm/ Gehe	Neribas [®] Salbe	YY02L27	1
Jenapharm/ Gehe	Neribas [®] Salbe	YY02L88	1
Jenapharm/ Sanacorp	Neribas [®] Salbe	YY00THL	1
Jenapharm/ Sanacorp	Neribas [®] Salbe	YY01TF3	2
Jenapharm/AHD	Neribas [®] Salbe	58 (YY0180C)	1
Jenapharm/AHD	Neribas [®] Salbe	59 (YY01KHH)	1
Jenapharm/AHD	Neribas [®] Salbe	58 (YY01FX4)	1
Jenapharm/AHD	Neribas [®] Salbe	60 (YY01KHH)	2
Jenapharm/AHD	Neribas [®] Salbe	62 (YY01KHH)	1
Jenapharm/AHD	Neribas [®] Salbe	61 (YY01KHH)	1
Jenapharm/AHD	Neribas [®] Salbe	65 (YY019PE)	1
Jenapharm/AHD	Neribas [®] Salbe	66 (YY01TF3)	1
Jenapharm/AHD	Neribas [®] Salbe	67 (YY01TF3)	1
Jenapharm/AHD	Neribas [®] Salbe	68 (YY01YEX)	1
Jenapharm/Anzag	Neribas [®] Salbe	YY00XEH	2
Jenapharm/Anzag	Neribas [®] Salbe	69 (YY01YEX)	1
Jenapharm/Gehe	Neribas [®] Salbe	YY01FX4	1
Jenapharm/Gehe	Neribas [®] Salbe	YY01YEX	1
Jenapharm/Gehe	Neribas [®] Salbe	YY023JE	1
Jenapharm/Jenne	Neribas [®] Salbe	61 (YY019PE)	1
Jenapharm/Jenne	Neribas [®] Salbe	YY01TF3	1
Jenapharm/Noweda	Neribas [®] Salbe	YY00THL	1
Jenapharm/Phoenix	Neribas [®] Salbe	YY023JE	1
Jenapharm/Phönix	Neribas [®] Salbe	YY01KHH	1
Jenapharm/Sanacorp	Neribas [®] Salbe	YY0180C	1
Wolf Apotheke	Neribas [®] Salbe	74 (YY02825)	1
Wolf Apotheke	Neribas [®] Salbe	73 (YY02825)	1
Chiesi/Jenne	Asche Basis [®] Salbe		1

- 5369 Spektren von 489 *Apo-Ident*-Kunden aus 2627 Chargen von 141 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis* / *Neribas[®]* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unter-

scheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Salbe Asche Basis / Neribas®* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	23 725
Typ B	0	240	0	20 181
Typ C	0	166	12	5369

Die Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis / Neribas®* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9598 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9444 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7724 %)	93,2584 % (> 91,5730 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis / Neribas®* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bepanthen® Wund- und Heilsalbe	23,74	—
Alfason Basis Cresa®	26,48	—
Linola® Fett Creme	57,22	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis / Neribas®* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30969	30969	0,00	37,50
30994	30994	0,00	34,18
31093	31093	0,00	30,03
30774	30774	0,00	33,60
30833	30833	0,00	35,58
31080	31080	0,00	32,96

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Salbeiöl**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 31139-2020-03-11
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Salbeiöl; Oleum salviae; Salvia officinalis oleum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Salbeiöl	3	1	11

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Salbeiöl	526975-112642BAG90451	31139	40	entfällt
Taoasis	Salbeiöl	34052-114939	31257	40	entfällt
Taoasis	Salbeiöl	8461016-122272	31783	60	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 825 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in 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
Taoasis	Salbeiöl	8461016-126496	33034	40
Taoasis	Salbeiöl	8461016-126496	33035	40

- 20381 Spektren aus insgesamt 436 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 14 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl*.
- 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
Bombastus	Salbeiöl	309857	1
Taoasis	Salbeiöl	13988-117449	1
Taoasis	Salbeiöl	21190-118009	1
Taoasis	Salbeiöl	21190-119239	1
Taoasis	Salbeiöl	29944-120889	1
Taoasis	Salbeiöl	29944-120965	1
Taoasis	Salbeiöl	8461016-127221	1
Taoasis	Salbeiöl	8461016-774	2
Taoasis	Salbeiöl	8461016-3526	2
Taoasis	Salbeiöl	8461016-2158	1
Taoasis	Salbeiöl	461016-6429	2

- 5533 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2708 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Salbeiöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	23 825
Typ B	0	80	0	20 381
Typ C	0	12	2	5533

Die Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9600 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7770 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Rosmarin Campheröl	22,82	—
Eucalyptusöl	31,39	—
Kamillenöl, röm.	35,08	—
Ysopöl	35,39	—
Ravensara (etherisches Öl)	38,22	—
Rosmarinöl	39,05	—
Weißtannenöl	45,29	—
Cistrosenöl	51,65	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31783	31783	0,00	31,08
31257	31257	0,00	35,97
31139	31139	0,00	35,39

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 **Salicyl-Vaselin 10%**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 31521-2020-03-11
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Salicyl-Vaselin 10%; Acidum salicylicum cum vaselino albo 10 %

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Salicyl-Vaselin 10%* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Salicyl-Vaselin 10%	3	2	9

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Salicyl-Vaselin 10%* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Salicyl-Vaselin 10%* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Bombastus	Salicyl-Vaselin ...	287820	31521	60	entfällt
Bombastus	Salicyl-Vaselin ...	291886	31629	75	entfällt
Bombastus	Salicyl-Vaselin ...	310227	33473	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 175 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salicyl-Vaselin 10%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 790 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salicyl-Vaselin 10%*.
- 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
Bombastus	Salicyl-Vaselin 10%	302737	32741	40
Bombastus	Salicyl-Vaselin 10%	309004	33416	40

- 20381 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 10 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Salicyl-Vaseline 10%*.
- 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	Salicyl-Vaseline 10%	19003777	1
Bombastus	Salicyl-Vaseline 10%	17000464	1
Bombastus	Salicyl-Vaseline 10%	293212	1
Caelo	Salicyl-Vaseline 10%	16120701	2
Caelo	Salicyl-Vaseline 10%	15394702	1
Caelo	Salicyl-Vaseline 10%	16214203	1
Caelo	Salicyl-Vaseline 10%	16214202	1
Caelo	Salicyl-Vaseline 10%	18114703	1
Eigenrezeptur	Salicyl-Vaseline 10%	150702	1

- 5537 Spektren von 489 *Apo-Ident*-Kunden aus 2709 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Salicyl-Vaseline 10%* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Salicyl-Vaseline 10%* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	175	0	23 790
Typ B	0	80	0	20 381
Typ C	0	10	0	5537

Die Substanz/Substanzgruppe *Salicyl-Vaseline 10%* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9599 %)	100,0000 % (> 96,5714 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7790 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Salicyl-Vaseline 10%* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Wachssalbe (stabilisiert)	46,31	—
Neribas [®] Fettsalbe	48,82	—
Pappelsalbe	52,61	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Salicyl-Vaseline 10%* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31521	31521	0,00	63,08
31629	31629	0,00	62,78
33473	33473	0,00	62,39

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 **Sandelholzöl**
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 33799-2020-03-11
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Sandelholzöl

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Sandelholzöl	3	3	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Primavera	Sandelholzöl	00891G25	33799	40	entfällt
Primavera	Sandelholzöl	00141L25	33801	40	entfällt
Taoasis	Sandelholzöl	145-505	33832	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 845 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Primavera	Sandelholzöl	00474C26	34173	40
Primavera	Sandelholzöl	00346L26	34408	40
Taoasis	Sandelholzöl	128319	33833	40

- 20 341 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl*.
- 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.
- 5547 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2718 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sandelholzöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	23 845
Typ B	0	120	0	20 341
Typ C	0	0	0	5547

Die Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9601 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9441 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7982 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bergbohnenkrautöl	115,23	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33799	33799	0,00	132,31
33832	33832	0,00	133,18
33801	33801	0,00	142,29

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	Schafgarbenöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	33795-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Schafgarbenöl

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Schafgarbenöl	2	3	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Primavera	Schafgarbenöl	00516E25	33795	40	entfällt
Taoasis	Schafgarbenöl	2041-316	33822	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 885 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Primavera	Schafgarbenöl	00677E26	34174	40
Primavera	Schafgarbenöl	00197J26	34295	40
Taoasis	Schafgarbenöl	128700	33823	40

- 20 341 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl*.
- 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.
- 5547 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2718 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Schafgarbenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	23 885
Typ B	0	107	13	20 341
Typ C	0	0	0	5547

Die Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9441 %)	89,1667 % (> 86,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7982 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cistrosenöl	20,96	—
Myrtenöl	21,97	—
Ysopöl	24,83	—
Majoranöl	27,35	—
Angelikawurzelöl	33,53	—
Ravensara (etherisches Öl)	40,62	—
Spearmentöl	41,44	—
Wacholderbeeröl	43,74	—
Zypressenöl	46,04	—
Latschenkiefernöl	47,29	—
Salbeiöl	49,30	—
Zedernholzöl	50,03	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33822	33822	0,00	21,11
33795	33795	0,00	52,07

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	Sebexol [®] Rezepturgrundlage / Sebexol [®] Creme Lotio / Wofacutan
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30839-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Sebexol[®] Rezepturgrundlage / Sebexol[®] Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber; Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber; Sebexol[®] Basic pH 5 Rezepturgrundlage; Sebexol[®] Creme-Lotio pH 5; Wofacutan Waschlotion

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sebexol[®] Rezepturgrundlage / Sebexol[®] Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber	3	2	3
Sebexol® Basic pH 5 Rezepturgrundlage	3	2	49
Sebexol® Creme-Lotio pH 5	5	1	73
Wofacutan Waschlotion	3	1	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sebexol® Rezepturgrundlage / Sebexol® Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Sebexol® Rezepturgrundlage / Sebexol® Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hans Karrer G...	Hans Karrer Hydr...	16001	33190	40	entfällt
Hans Karrer G...	Hans Karrer Hydr...	16002	33191	40	entfällt
Hans Karrer G...	Hans Karrer Hydr...	18002	34116	40	entfällt
Devesa	Sebexol® Basic p...	1307	31104	40	1403098
Devesa	Sebexol® Basic p...	1522	31961	60	entfällt
Devesa	Sebexol® Basic p...	1638124	32744	40	entfällt
Devesa	Sebexol® Creme-L...	1220	30839	40	1403097
Devesa	Sebexol® Creme-L...	1317	31103	40	entfällt
Devesa	Sebexol® Creme-L...	1412	31592	45	entfällt
Devesa	Sebexol® Creme-L...	1531	31839	60	entfällt
Devesa	Sebexol® Creme-L...	1552.2	32743	40	entfällt
Kesla Pharma	Wofacutan Waschl...	0974.12	30972	80	entfällt
Kesla Pharma	Wofacutan Waschl...	0389.13	31065	40	entfällt
Kesla Pharma	Wofacutan Waschl...	0868.16	33483	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 645 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sebexol® Rezepturgrundlage / Sebexol® Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 14 verschiedenen Chargen.
- 23 320 Spektren aus insgesamt 477 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 320 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sebexol[®] Rezepturgrundlage / Sebexol[®] Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hans Karrer GmbH	Hans Karrer Hydrocreme Mikro...	16003	33192	40
Hans Karrer GmbH	Hans Karrer Hydrocreme Mikro...	16004	33193	40
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1712122	33427	40
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1644102	33432	40
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1605101	32907	40
Kesla Pharma	Wofacutan Waschlotion	0729.16	32913	40
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1605101	32908	40
Kesla Pharma	Wofacutan Waschlotion	0729.16	32914	40

- 20 141 Spektren aus insgesamt 431 Chargen von 200 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 438 Spektren von 77 *Apo-Ident*-Kunden aus 123 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sebexol[®] Rezepturgrundlage / Sebexol[®] Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 108 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hans Karrer / Anzag	Hans Karrer Hydrocreme Mikro...	18002	1
hanskarrer / Gehe	Hans Karrer Hydrocreme Mikro...	18001	1
Hanskarrer / Gehe	Hans Karrer Hydrocreme Mikro...	18002	1
Hanskarrer / Gehe	Hans Karrer Hydrocreme Mikro...	18003	1
Hanskarrer / Gehe	Hans Karrer Hydrocreme Mikro...	18004	1
Hans-Karrer GmbH	Hans Karrer Hydrocreme Mikro...	18003	1
Alliance Healthcare / D...	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1828110	2
Bombastus	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1346	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1440	1
Caelo	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1604127	2
Caelo	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1239	1
Caelo	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1131	2
Caelo	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1620117	2
Caelo	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1817126	1
devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1719111	3
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1232	1
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1307	1
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1239	1
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1232	1
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1328	5
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1335	2
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1404	1
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1407	2
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1430	1
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1440	4
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1511	2
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1543	5
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1604127	4
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1620117	1
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1683124	1
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1644102	3
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1712122	2
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1719111	2
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1912118	2
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1923107	1
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1851119	1
DEVESA	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1318	2
DEVESA	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1328	2
DEVESA	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1440	2
DEVESA	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1511	1
Devesa / Kehr	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1644102	1
Devesa / Noweda	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1620117	1
Devesa / Noweda	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	170420S/1620117	1
Devesa / Noweda	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	170516S/1644102	1
DEVESA / Noweda	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1712122	3
DEVESA / G	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1912118	1
Devesa Dr.Reingraber GmbH	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1425	1
DEVESA Dr.Reingraber GmbH	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1328	1
Devesa Dr.Reingraber Gm...	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1244	1
Devesa Dr.Reingraber Gm...	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1303	1
Devesa- Phönix	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1604127	1
Devesa/ Ebert	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1817126	1
Devesa/ Fiebig	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1338	1
Devesa/ Phoenix	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1543	1
Devesa/AHD	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1245	4
Devesa/AHD	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1328	7
devesa/gehe	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1346	1
devesa/gehe	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1356	1
Devesa/ Kehr	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1407	2
Devesa/ Kehr	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1620117	1
Devesa/Noweda	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1430	1
Devesa/Noweda	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1638124	1
Devesa/Noweda	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1604127	1
Devesa/Noweda	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1719111/05	1
Devesa/Noweda	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1807113	1
DEVESA/Noweda	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1543	1
Devesa/Phönix	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1543	2
Devesa/Phönix	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1620117	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Devesa/Phönix	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1712122	2
DEVESA/Phönix	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1851119	1
Devesa/Sanacorp	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1440	1
Devesa/Sanacorp	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1522	1
Devesa/Sanacorp	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1543	4
Devesa/Sanacorp	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1620117	1
Devesa/Sanacorp	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1638124	1
Devesa/Sanacorp	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1644102	2
Devesa/Sanacorp	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1712122	1
Devesa/Sanacorp	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1719111	1
Dr Reinhard GmbH- Kehr	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1620117	1
Dr. Reingraber GmbH	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1708120	1
Dr.Reingraber GmbH	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1232	1
Eigenherstellung	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1328	1
Fagron	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1425	1
Fagron	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1510	2
Fiebig	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1511	2
Holdermann	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1307	1
Ichthyol	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1232	2
Kehr/ Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1644102	1
Kehr/ Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1746116	4
Kehr/ Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1817126	2
Noweda	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1328	1
Noweda / Dewesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1719111	1
Noweda/Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	2x1407	1
Phoenix	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1440	1
Phoenix/Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1215	1
Phoenix/Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1407	1
Phoenix/Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1604127	1
Phönix	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1313	2
Phönix	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1416	1
Phönix	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1425	2
Phönix / Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1644102	1
Sanacorp	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1313	1
Sebexol	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1313	1
Sebexol	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1333	1
Sebexol/ Noweda	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1403	1
Sebexol/ Noweda	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1430	1
Sebexol/AHD	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1303	2
Astellas	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1504	2
Caelo	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1511	2
Caelo	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1417	1
Caelo	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1504	1
Caelo	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	4117E-03872	1
Caelo	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1531	1
Caelo	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1807113	1
Caelo	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1923108	8
Deversa/Fiebig	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1817127	1
Deversa/Fiebig	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1824115	1
devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1746116	1
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1510	4
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1523	3
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1524	1
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1604128	1
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1417N-03872	1
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1708120	3
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1651121	1
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1727107	1
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1802108/01	1
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1604328	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1817127	1
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1812223	5
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1824115	1
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1901103	1
Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1912120	1
DEVESA	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1505	1
DEVESA	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1510	1
DEVESA	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1523	1
DEVESA	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1531	1
Devesa /	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1511	1
DEVESA / Anzag	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1605101	1
DEVESA / Anzag	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1802208	1
Devesa / Gehe	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1517	1
Devesa / Gehe	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1530	2
Devesa / Gehe	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1651120	1
Devesa / Gehe	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1727107	1
Devesa / Gehe	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1736106	2
Devesa / Gehe	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1746116	3
Devesa / Gehe	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1824215	2
Devesa / Gehe	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1923108	1
Devesa / Gehe	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1935127	1
Devesa / Gehe 08.12.18	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1824215-S20190115Ma7	1
Devesa / Gehe 15.3.18	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1743225-20180404Ma10	1
Devesa / Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1531	1
Devesa / Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1720115	1
Devesa / Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1912119	1
Devesa / Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1812123	1
Devesa / Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1807113	9
Devesa GmbH /Alliance H...	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1712223	1
Devesa GmbH /Alliance H...	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1828111	1
Devesa GmbH /Alliance H...	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1828110	1
devesa Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1802208	1
Devesa/ Fiebig	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1712223	2
Devesa/ Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1736105	1
Devesa/ Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1802208	1
Devesa/ Phoenix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1620117	1
Devesa/ Phoenix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1817127	1
Devesa/ Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1524	1
Devesa/ Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1727207	1
Devesa/ Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1736105	2
Devesa/ Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1736106	6
Devesa/ Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1743225	2
Devesa/ Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1812223	3
Devesa/ Fiebig	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1426	1
Devesa/ Fiebig	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1712123	2
Devesa/ Fiebig	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1736105	5
Devesa/ Fiebig	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1824115	2
Devesa/ Gehe	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1504	1
Devesa/ Gehe	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1712123	1
Devesa/ Gehe	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1651121	1
Devesa/ Gehe	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1912119	1
Devesa/ Gehe	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1836106	1
Devesa/ NOW	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1504/01	1
Devesa/ NOW	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1504	2
Devesa/ NOW	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1523	1
Devesa/ NOW	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1552	1
Devesa/ NOW	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1604228	1
Devesa/ NOW	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1604129	1
Devesa/ NOW	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1644102	1
Devesa/ Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1447	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Devesa/Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1605201	3
Devesa/Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1651120	1
Devesa/Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1712123	1
Devesa/Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1736105	1
Devesa/Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1736106	1
Devesa/Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1743225	1
Devesa/Phoenix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1511	1
devesa/Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1727107	1
devesa/Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1743125	5
devesa/Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1746116	8
devesa/Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1802208	5
devesa/Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1824215	2
devesa/Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	18201402	1
Devesa/Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1824115	3
Devesa/Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1824215	1
Devesa/Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1828111	19
Devesa/Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1901102	2
Devesa/Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1901103	6
Devesa/Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1912120	3
Devesa/Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1925121	1
Devesa/Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1935227	6
Devesa/Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1939127	5
Devesa/Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1836105	1
DEVESA/Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	185119	1
Devesa/Sanacorp	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1511	1
Devesa/Sanacorp	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1530	2
Devesa/Sanacorp	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1743125	1
Devesa/Sanacorp WE: 09....	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1651121	1
Devesa-Fa.Gehe	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1727207/-20180112Ma9	1
Devesa-Fa.Gehe	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1824215-S20181115Ma2	1
Devesea	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1604128	1
Dr. Reingraber GmbH	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1605103	1
Fagron	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1517	1
Fiebig	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1605101	2
Fiebig	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1812223	1
Fiebig	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1828111	1
Fiebig	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1912119	1
Fiebig	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1912120	1
Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1651120	1
Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1708120	1
Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1712223	1
Caelo	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1712223	1
Noweda/Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1638124	1
Phoenix/Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1812123	1
Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1604129	1
Phönix	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	4217A-03872	1
Phönix/Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1712123	1
Phönix/Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1651121	1
Phönix/Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1817227	2
Phönix/Devesa	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	182811	1
Rondell Apotheke	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1523	1
Caelo	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1430	1
sanacorp, 27.9.16,4,312EUR	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1604328	1
Sebexol	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1812123	1
THC Pharma	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	1727107	1
Phönix Gotha	Wofacutan Waschlotion	97913	1
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1307	5
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...		5
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1522	3
Devesa	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...	1638124	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Devesa/Gehe	Sebexol [®] Basic pH 5 Rezeptur...		1
Caelo	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5		2
Devesa / Gehe	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5		1
Devesa/fiebig	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5		1
Devesa/NOW	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5		1
Devesa/Noweda	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5		1
Dr. Wolff	Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5		1

- 5109 Spektren von 486 *Apo-Ident*-Kunden aus 2595 Chargen von 139 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sebexol[®] Rezepturgrundlage / Sebexol[®] Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sebexol[®] Rezepturgrundlage / Sebexol[®] Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	645	0	23 320
Typ B	0	320	0	20 141
Typ C	0	432	6	5109

Die Substanz/Substanzgruppe *Sebexol[®] Rezepturgrundlage / Sebexol[®] Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9597 %)	100,0000 % (> 99,0698 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9440 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7721 %)	98,6301 % (> 97,9452 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sebexol[®] Rezepturgrundlage / Sebexol[®] Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Excipial [®] U Hydrolotio	15,23	—
Fenistil [®] Gel	23,72	—
Dimeticon-Salbe 10% SR	26,55	—
Linola [®] Sept	35,02	—
Amciderm [®] Basiscreme	35,05	—
SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	36,23	—
Abitima [®] clinic Gesichtscreme	37,87	—
Aloe Vera-Gel 10-fach konz.	42,22	—
Retterspitz äußerlich	42,76	—
SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	43,35	—
Basiscreme Taoasis	44,57	—
Wasser	48,25	—
Bepanthen [®] Lösung	50,61	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sebexol[®] Rezepturgrundlage* / *Sebexol[®] Creme Lotio* / *Wofacutan Wasch lotion* / *Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33191	33191	0,00	22,21
34116	34116	0,00	20,63
31103	31103	0,00	20,70
31839	31839	0,00	17,64
30972	30972	0,00	21,57
31065	31065	0,00	23,12
33483	33483	0,00	23,07
31104	31104	0,00	18,34
31961	31961	0,00	16,95
32744	32744	0,00	17,04
30839	30839	0,00	21,60
31592	31592	0,00	19,91
32743	32743	0,00	20,95
33190	33190	0,00	23,76

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	Siam-Benzoe (Lösung)
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	31490-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Siam-Benzoe (Lösung)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe (Lösung)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Siam-Benzoe (Lösung)	3	2	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe (Lösung)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe (Lösung)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Primavera	Siam-Benzoe (Lös. ...)	3602151	31490	60	entfällt
Primavera	Siam-Benzoe (Lös. ...)	00051M23	31844	60	entfällt
Primavera	Siam-Benzoe (Lös. ...)	00074M26	34388	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe (Lösung)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 805 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe (Lösung)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Primavera	Siam-Benzoe (Lösung)	00218C24	32184	40
Primavera	Siam-Benzoe (Lösung)	00606B26	34171	40

- 20381 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe (Lösung)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5547 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2718 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe (Lösung)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Siam-Benzoe (Lösung)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	23 805
Typ B	0	80	0	20 381
Typ C	0	0	0	5547

Die Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe (Lösung)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9600 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7982 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe (Lösung)* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zimtöl (Ceylon)	102,56	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe (Lösung)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31490	31490	0,00	102,56
31844	31844	0,00	193,30
34388	34388	0,00	224,27

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	Solutio Cordes®
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30996-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Solutio Cordes®

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes®* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Solutio Cordes®	2	2	15

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes*[®] wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes*[®] sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Ichthyol	Solutio Cordes [®]	12B006	30996	40	entfällt
Ichthyol	Solutio Cordes [®]	13B001	31076	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes*[®]. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 885 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes*[®].
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Ichthyol	Solutio Cordes [®]	15B005	32065	60
Ichthyol	Solutio Cordes [®]	17B007	34361	40
Ichthyol	Solutio Cordes [®]	15B005	32483	40

- 20321 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 58 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes®*.
- 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
cordes hermann & co	Solutio Cordes®	16B010	2
Fiebig	Solutio Cordes®	22314	1
Gehe/Ichthyol	Solutio Cordes®	14b006	1
Ichthol/ Noweda 13.11.18	Solutio Cordes®	17b007	1
ichthyol	Solutio Cordes®	17B008	2
Ichthyol	Solutio Cordes®	12B005	1
Ichthyol / E	Solutio Cordes®	15B005	3
Ichthyol / G	Solutio Cordes®	14B012	1
Ichthyol / G	Solutio Cordes®	16B005	3
Ichthyol / Gehe	Solutio Cordes®	14B006	1
Ichthyol /Noweda	Solutio Cordes®	12B005	1
Ichthyol /Noweda	Solutio Cordes®	138002	1
Ichthyol Gesellschaft	Solutio Cordes®	14B006	1
Ichthyol Gesellschaft	Solutio Cordes®	14B012	1
Ichthyol- Gesellschaft ...	Solutio Cordes®	13B001	1
Ichthyol/Phönix	Solutio Cordes®	12B005	15
Ichthyol/Phönix	Solutio Cordes®	12B0005	1
Ichthyol/Phönix	Solutio Cordes®	13B002	3
Ichthyol/Phönix	Solutio Cordes®	14B011	1
Ichthyol/Phönix	Solutio Cordes®	15B001	1
Ichthyol-Gesellschaft	Solutio Cordes®	15B005	1
Ichthyol-Gesellschaft/ ...	Solutio Cordes®	18B004	1
Ichthyol-Gesellschaft/ ...	Solutio Cordes®	18B004	1
Ichtyol	Solutio Cordes®	12B006	2
Ichtyol	Solutio Cordes®	13B002	1
Ichtyol-Gesellschaft	Solutio Cordes®	14B011	4
Ichtyol-Gesellschaft	Solutio Cordes®	15B001	2
ICHTYOL-GESELLSCHAFT	Solutio Cordes®	13B001	1
Phönix	Solutio Cordes®	13B002	1
Ichthyol	Solutio Cordes®	12B006	1
Ichthyol	Solutio Cordes®	13B001	1

- 5489 Spektren von 489 *Apo-Ident*-Kunden aus 2700 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes*[®] mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Solutio Cordes*[®] geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	23 885
Typ B	0	140	0	20 321
Typ C	0	54	4	5489

Die Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes*[®] ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9441 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7732 %)	93,1034 % (> 87,9310 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes*[®] in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Neuroderm [®] Pflegecreme	70,90	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes*[®] in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30996	30996	0,00	77,54
31076	31076	0,00	78,51

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	Spanischhopfenöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	31554-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Spanischhopfenöl; Oleum origani cretici; Oregano 31%; Oreganoöl; Origanumöl

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Spanischhopfenöl	5	1	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Primavera	Spanischhopfenöl	00256M26	34368	40	entfällt
Taoasis	Spanischhopfenöl	0131022-117999	31554	60	entfällt
Taoasis	Spanischhopfenöl	7921018-119483	31779	60	entfällt
Taoasis	Spanischhopfenöl	43878A-125814	32769	40	entfällt
Taoasis	Spanischhopfenöl	44314A-129096	33649	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 23 725 Spektren aus insgesamt 485 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl*.
- 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
Taoasis	Spanischhopfenöl	43878A-123201	32939	40

- 20 421 Spektren aus insgesamt 436 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5547 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2718 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Spanischhopfenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	23 725
Typ B	0	40	0	20 421
Typ C	0	0	0	5547

Die Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9598 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7982 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Thymianöl, rot	33,15	–
Bergbohnenkrautöl	65,69	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31779	31779	0,00	140,17
31554	31554	0,00	96,78
34368	34368	0,00	68,72
32769	32769	0,00	48,95
33649	33649	0,00	51,82

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	Spearmintöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30453-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Spearmintöl; Oleum mentha spicata

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Spearmintöl	3	1	5

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Spearmintöl	33894-111575BAG90451	31135	30	entfällt
Taoasis	Spearmintöl	946-120296	31685	60	entfällt
Taoasis	Spearmintöl	421012-129111	33481	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 130 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 835 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in 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
Taoasis	Spearmintöl	421012-126408	33200	40
Taoasis	Spearmintöl	421012-126408	33201	40

- 20 381 Spektren aus insgesamt 436 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Spearmintöl	27537-96244	1
Taoasis	Spearmintöl	421012-123260	1
Taoasis	Spearmintöl	421012-125373	1
Taoasis	Spearmintöl	106555-973	1
Taoasis	Spearmintöl	106555-5139	1

- 5542 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2713 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Spearmintöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	130	0	23 835
Typ B	0	80	0	20 381
Typ C	0	5	0	5542

Die Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9601 %)	100,0000 % (> 95,3846 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7861 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Latschenkiefernöl	47,55	–
Angelikawurzelöl	54,95	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31135	31135	0,00	60,26
31685	31685	0,00	56,81
33481	33481	0,00	51,09

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	Stomahesive[®] Adhäsivpaste
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30974-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Stomahesive[®] Adhäsivpaste

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive[®] Adhäsivpaste* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Stomahesive [®] Adhäsivpaste	3	2	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive® Adhäsivpaste* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive® Adhäsivpaste* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
ConvaTec Inc.	Stomahesive® Adh...	2D117	30974	80	entfällt
ConvaTec Inc.	Stomahesive® Adh...	2M084	31087	40	entfällt
ConvaTec Inc.	Stomahesive® Adh...	6L039	33474	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive® Adhäsivpaste*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 805 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive® Adhäsivpaste*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
ConvaTec Inc.	Stomahesive® Adhäsivpaste	6D079	32761	40
ConvaTec Inc.	Stomahesive® Adhäsivpaste	5G062	32954	40

- 20 381 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 24 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive® Adhäsivpaste*.
- 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
Convatec	Stomahesive® Adhäsivpaste	5G062	24

- 5523 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2717 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive® Adhäsivpaste* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Stomahesive® Adhäsivpaste* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	23 805
Typ B	0	80	0	20 381
Typ C	0	24	0	5523

Die Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive® Adhäsivpaste* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9600 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7749 %)	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 *Stomahesive® Adhäsivpaste* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lygal [®] Kopfsalbe N 3%	41,24	–
Lygal [®] Salbengrundlage	62,00	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive® Adhäsivpaste* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30974	30974	0,00	53,11
31087	31087	0,00	56,50
33474	33474	0,00	56,83

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	Teebaumöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30959-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Teebaumöl; Melaleuca alternifolia oleum; Oleum melaleuca alternifolia

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Teebaumöl	3	3	19

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Teebaumöl	533902-109942BAG91303	30959	40	entfällt
Taoasis	Teebaumöl	34828-113642BAG91303	31134	40	entfällt
Taoasis	Teebaumöl	44737-121997	31762	60	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 825 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Primavera	Teebaumöl	00667A27	34396	40
Taoasis	Teebaumöl	52642-125539	33017	40
Taoasis	Teebaumöl	52642-124527	33018	40

- 20 341 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 38 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 19 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Teebaumöl	15337105	1
Caelo	Teebaumöl	15051806	2
Caelo	Teebaumöl	15051807	1
Caelo	Teebaumöl	15337106	1
Taoasis	Teebaumöl	20269-116833	2
Taoasis	Teebaumöl	1469-117418	2
Taoasis	Teebaumöl	28348-119841	1
Taoasis	Teebaumöl	28348-121597	2
Taoasis	Teebaumöl	28348-121515	1
Taoasis	Teebaumöl	52642-124559	1
Taoasis	Teebaumöl	52642-12078	1
Taoasis	Teebaumöl	52642-124919	1
Taoasis	Teebaumöl	52642-125539BAG91303	12
Taoasis	Teebaumöl	76283-129307	2
Taoasis	Teebaumöl	90725-2423	1
Taoasis	Teebaumöl	76283-778	1
Taoasis	Teebaumöl	92962-3626	2
Taoasis	Teebaumöl	92962-3613	1
Taoasis	Teebaumöl	92962-5142	3

- 5509 Spektren von 489 *Apo-Ident*-Kunden aus 2699 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Teebaumöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	23 825
Typ B	0	120	0	20 341
Typ C	0	38	0	5509

Die Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9600 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9441 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7738 %)	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 *Teebaumöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Majoranöl	19,85	–
Karottensamenöl	43,84	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30959	30959	0,00	51,41
31134	31134	0,00	53,83
31762	31762	0,00	58,85

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	Thuja (etherisches Öl)
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	33828-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Thuja (etherisches Öl); Thuja-Öl

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Thuja (etherisches Öl)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Thuja (etherisches Öl)	2	1	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Thuja (etherisches Öl)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Thuja (etherisches Öl)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Thuja (etherisch...	66255-969	33828	40	entfällt
Taoasis	Thuja (etherisch...	66255-2932	34287	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thuja (etherisches Öl)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 885 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thuja (etherisches Öl)*.
- 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
Taoasis	Thuja (etherisches Öl)	28508-121881	34038	40

- 20 421 Spektren aus insgesamt 436 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Thuja (etherisches Öl)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5547 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2718 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Thuja (etherisches Öl)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Thuja (etherisches Öl)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	23 885
Typ B	0	40	0	20 421
Typ C	0	0	0	5547

Die Substanz/Substanzgruppe *Thuja (etherisches Öl)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7982 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Thuja (etherisches Öl)* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Kreuzkümmelöl	44,86	–
Beifußöl	64,55	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Thuja (etherisches Öl)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
33828	33828	0,00	43,20
34287	34287	0,00	46,25

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	Thymianöl, rot
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30929-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Thymianöl, rot; Oleum thymus vulgaris

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Thymianöl, rot	5	1	18

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Thymianöl, rot	31911-109378	30929	40	entfällt
Taoasis	Thymianöl, rot	9434-115427	31259	40	entfällt
Taoasis	Thymianöl, rot	56081-124964	32482	40	entfällt
Taoasis	Thymianöl, rot	1829-125364	32981	40	entfällt
Taoasis	Thymianöl, rot	1976-2943	34103	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 23 765 Spektren aus insgesamt 485 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot*.
- 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
Taoasis	Thymianöl, rot	40517-121881	32472	40

- 20 421 Spektren aus insgesamt 436 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 25 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 18 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Thymianöl, rot	33092-111620	1
Taoasis	Thymianöl, rot	14381-117385	1
Taoasis	Thymianöl, rot	9434-115525	1
Taoasis	Thymianöl, rot	25394-118296	1
Taoasis	Thymianöl, rot	32444-118785	4
Taoasis	Thymianöl, rot	40517-121881	2
Taoasis	Thymianöl, rot	33635-120088	1
Taoasis	Thymianöl, rot	43637-122713	1
Taoasis	Thymianöl, rot	43637-124964	1
Taoasis	Thymianöl, rot	43637-123574	1
Taoasis	Thymianöl, rot	56081-126921	1
Taoasis	Thymianöl, rot	43637-122852	1
Taoasis	Thymianöl, rot	56081-127214	1
Taoasis	Thymianöl, rot	1976-3100	2
Taoasis	Thymianöl, rot	1976-5867	2
Taoasis	Thymianöl, rot	1976-3455	1
Taoasis	Thymianöl, rot	1976-5865	1
Taoasis	Thymianöl, rot	1976-6717	1
Taoasis/Sanacorp	Thymianöl, rot	1976-3455	1

- 5522 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2700 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Thymianöl, rot* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	23 765
Typ B	0	40	0	20 421
Typ C	0	20	5	5522

Die Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9599 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9446 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7748 %)	80,0000 % (> 68,0000 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bergbohnenkrautöl	19,73	–
Spanischhopfenöl	21,96	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
30929	30929	0,00	26,48
32482	32482	0,00	34,18
31259	31259	0,00	21,50
32981	32981	0,00	24,75
34103	34103	0,00	27,76

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	Thymianöl, weiß / Korianderöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	31552-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Thymianöl, weiß / Korianderöl; Korianderöl; Oleum coriandri; Thymian Linalool Bio; Thymianöl, weiss

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiß / Korianderöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Korianderöl	4	2	6
Thymianöl, weiss	3	3	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiß* / *Korianderöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiß* / *Korianderöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Korianderöl	9324-114961	31552	60	entfällt
Taoasis	Korianderöl	25134-117444	31690	60	entfällt
Taoasis	Korianderöl	104709-126301	32792	40	entfällt
Taoasis	Korianderöl	109291-2941	34286	40	entfällt
Primavera	Thymianöl, weiss	01067J25	33796	40	entfällt
Primavera	Thymianöl, weiss	00593E26	34176	40	entfällt
Taoasis	Thymianöl, weiss	111400-970	33818	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiß* / *Korianderöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 23 645 Spektren aus insgesamt 483 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiß* / *Korianderöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Korianderöl	104709-127188	33053	40
Taoasis	Korianderöl	9291-1307	33990	40
Primavera	Thymianöl, weiss	00146J26	34293	40
Primavera	Thymianöl, weiss	00535M26	34369	40
Taoasis	Thymianöl, weiss	925	33819	40

- 20 261 Spektren aus insgesamt 432 Chargen von 202 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 6 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiss / Korianderöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Korianderöl	15229607	1
Caelo	Korianderöl	16140401	1
GEHE	Korianderöl	17050403	1
Sanacorp	Korianderöl	18125703	1
taoasis	Korianderöl	104709127	1
Taoasis	Korianderöl	9291-1307	1

- 5541 Spektren von 489 *Apo-Ident*-Kunden aus 2712 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiss / Korianderöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Thymianöl, weiss / Korianderöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	23 645
Typ B	0	200	0	20 261
Typ C	0	6	0	5541

Die Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiss / Korianderöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9598 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9441 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7838 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiß / Korianderöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Kamillenöl, marokkanisch	20,26	–
Rosenholzöl	47,28	–
Karottensamenöl	52,35	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiß / Korianderöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
32792	32792	0,00	59,96
33796	33796	0,00	37,51
34176	34176	0,00	40,36
31552	31552	0,00	57,43
31690	31690	0,00	69,02
34286	34286	0,00	55,40
33818	33818	0,00	60,70

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe

von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Vetiver Bourbon Öl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	31546-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Vetiver Bourbon Öl; Oleum vetiveria zizanoides

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Vetiver Bourbon Öl	3	1	9

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	7141-116418	31546	60	entfällt
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	7141-119962	31684	60	entfällt
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	7141-128198	33647	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 805 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in 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
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	7141-124922	32810	40
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	7141-124922	33046	40

- 20 381 Spektren aus insgesamt 436 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 15 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	7141-122195	2
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	7141-119174	1
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	7141-124600	2
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	7141-123924	1
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	108-232	1
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	7141-137885	1
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	2060-1665	2
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	2060-5667	4
Taoasis	Vetiver Bourbon Öl	2060-3449	1

- 5532 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2709 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Vetiver Bourbon Öl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	23 805
Typ B	0	80	0	20 381
Typ C	0	15	0	5532

Die Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9600 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7767 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cistrosenöl	27,48	—
Myrtenöl	29,21	—
Immortelleöl	29,95	—
Manukaöl	35,06	—
Ingweröl	39,49	—
Ysopöl	42,44	—
Lemongrasöl	44,28	—
Majoranöl	44,59	—
Zypressenöl	52,57	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31546	31546	0,00	32,33
31684	31684	0,00	30,72
33647	33647	0,00	30,98

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 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	Wacholderbeeröl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	31559-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wacholderbeeröl; Juniperi aetheroleum; Oleum juniperi e baccaræ; Wacholderöl

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Wacholderbeeröl	3	3	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Wacholderbeeröl	4155-116757	31559	60	entfällt
Taoasis	Wacholderbeeröl	4155-120900	31687	60	entfällt
Taoasis	Wacholderbeeröl	02JB0B-126047	32809	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 805 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Primavera	Wacholderbeeröl	00497L26	34398	40
Taoasis	Wacholderbeeröl	02JB0B-127283	32932	40
Taoasis	Wacholderbeeröl	1713-128196	33651	40

- 20 341 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wacholderbeeröl	16160706	1
Taoasis	Wacholderbeeröl	155-118896	1

- 5545 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2716 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wacholderbeeröl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	23 805
Typ B	0	76	44	20 341
Typ C	0	2	0	5545

Die Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9600 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9441 %)	63,3333 % (> 60,8333 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8074 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Latschenkiefernöl	21,44	—
Spearminöl	22,70	—
Weihrauchöl	26,73	—
Fichtennadelöl	28,24	—
Angelikawurzelöl	29,49	—
Zirbelkieferöl	35,65	—
Kiefernadelöl	36,67	—
Weißtannenöl	43,23	—
Cistroseöl	45,61	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
32809	32809	0,00	21,88
31559	31559	0,00	24,17
31687	31687	0,00	25,82

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	Wachssalbe (stabilisiert)
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	31111-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wachssalbe (stabilisiert); Unguentum cereum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Wachssalbe (stabilisiert)	5	5	55

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Wachssalbe (stab...	13072102	31111	40	entfällt
Caelo	Wachssalbe (stab...	13307701	31167	40	entfällt
Caelo	Wachssalbe (stab...	14073701	31444	40	entfällt
Caelo	Wachssalbe (stab...	154243	31911	60	20151217*
Caelo	Wachssalbe (stab...	154244	31912	60	20151217*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 23 725 Spektren aus insgesamt 485 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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	Wachssalbe (stabilisiert)	12352501	30967	40
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	161215	32117	40
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	161334	32118	40
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	171714	33550	40
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	172942	34024	40

- 20 261 Spektren aus insgesamt 432 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 316 Spektren von 120 *Apo-Ident*-Kunden aus 58 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 55 Chargen, 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	Wachssalbe (stabilisiert)	14073701	1
Anzag 07.12.12	Wachssalbe (stabilisiert)	12128702	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	1218702	2
Caelo/Phönix	Wachssalbe (stabilisiert)	16121501	2
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	11355202	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	7071204	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	12033602	2
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	12209401	3
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	20051012-1	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	1021303	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	12378701	5
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	U-150513-2	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	12352051	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	11355201	2
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	20121305	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	14073801	7
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	140737701	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	1407301	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	14235901	12
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	140737012	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	14236001	2
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	15025801	16
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	28051511	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	14236002	3
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	15424402	4
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	16121502	4
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	16121501	6
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	16133401	14
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	1524401	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	17015002	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	17171401	8

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	17294202	9
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	18034601	3
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	18034602	4
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	18258501	2
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	19040001	4
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	12209402	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	14072801	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	15025702	11
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	13159302	7
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	19040002	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	15424401	6
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	17015001	11
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	17294201	8
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	15205402	12
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	1524301	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	2113Q-03212	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	12033701	4
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	12352501	4
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	18162201	2
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	17014901	18
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	1114E3212	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	15424301	13
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	13159303	2
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	11321302	1
Caeol/Phoenix	Wachssalbe (stabilisiert)	15424301	1
Caesar & Loretz GmbH	Wachssalbe (stabilisiert)	13072102	1
Caesar & Loretz GmbH	Wachssalbe (stabilisiert)	18258501	2
Caesar & Loretz GmbH	Wachssalbe (stabilisiert)	19040002	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Wachssalbe (stabilisiert)	19040001	1
Caesar und Loretz GmbH	Wachssalbe (stabilisiert)	17015001	1
Cealo/Sanacorp	Wachssalbe (stabilisiert)	18034602	1
Celo	Wachssalbe (stabilisiert)	15424402	1
Gehe	Wachssalbe (stabilisiert)	13072102	1
Gehe	Wachssalbe (stabilisiert)	16133401	1
GEHE	Wachssalbe (stabilisiert)	17171401	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	18162202	6
Hedinger GmbH & Co KG	Wachssalbe (stabilisiert)	18034602	1
Henry Lamotte Olis GmbH...	Wachssalbe (stabilisiert)	15424301	1
Noweda	Wachssalbe (stabilisiert)	17171401	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	13307802	13
Sanacoro W.E:06.03.18 ...	Wachssalbe (stabilisiert)	17171401	1
Sanacorp	Wachssalbe (stabilisiert)	12352501	1
Sanacorp	Wachssalbe (stabilisiert)	14073701	1
Sanacorp	Wachssalbe (stabilisiert)	15205402	2
Sanacorp	Wachssalbe (stabilisiert)	17015001	1
VDL;6,45EUR;21.10.14	Wachssalbe (stabilisiert)	14235901	1
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	13307701	16
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	13072102	11
Caelo	Wachssalbe (stabilisiert)	14073701	14

- 5231 Spektren von 480 *Apo-Ident*-Kunden aus 2660 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wachssalbe (stabilisiert)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	23 725
Typ B	0	200	0	20 261
Typ C	0	314	2	5231

Die Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9598 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9441 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7722 %)	99,3671 % (> 98,4177 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Pappelsalbe	25,61	—
Neribas [®] Fettsalbe	26,35	—
Majoransalbe	26,90	—
Protegin [®] XN	32,15	—
Excipial [®] Mandelölsalbe	37,52	—
Balm Bio Nature	38,08	—
Salicyl-Vaseline 10%	42,42	—
Weißes Vaselineöl	43,39	—
Arganöl	44,62	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31111	31111	0,00	36,48
31167	31167	0,00	38,18
31444	31444	0,00	35,81
31911	31911	0,00	31,83
31912	31912	0,00	39,35

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	Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30730-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)	2	3	30

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Infectopharm	Warzensalbe Infe...	S031201.1	30730	40	entfällt
Infectopharm	Warzensalbe Infe...	S031201.1	30905	40	entfällt
Infectopharm	Warzensalbe Infe...	S121103.1	30906	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 845 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Infectopharm	Warzensalbe InfectoPharm® (N...	S021601.1	32593	40
Infectopharm	Warzensalbe InfectoPharm® (N...	S071602.1	32953	40
Infectopharm	Warzensalbe InfectoPharm® (N...	S061801.1	34517	40
Infectopharm	Warzensalbe InfectoPharm® (N...	S071602.1	33515	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die 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.

- 134 Spektren von 65 *Apo-Ident*-Kunden aus 37 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Infectopharm	Warzensalbe InfectoPharm® (N...	3013I-07003	1
Infectopharm	Warzensalbe InfectoPharm® (N...	S041301	1
Infectopharm	Warzensalbe InfectoPharm® (N...	S111202	1
InfectoPharm	Warzensalbe InfectoPharm® (N...	S0215011	1
Infectopharm GmbH	Warzensalbe InfectoPharm® (N...	s061801-1	1
InfectoPharm/Anzag	Warzensalbe InfectoPharm® (N...	716A-03898	1
Löwen City-Apotheke Bar...	Warzensalbe InfectoPharm® (N...	8032013	1
PX/Infectop	Warzensalbe InfectoPharm® (N...	S0215011	3
AHD	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Caelo	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		2
Eigenherstellung	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Euro OTC	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Fagron	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		4
Gehe	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
GEHE	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		3
gehe/infecto	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Ichthyol-Gesellschaft C...	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infec/ Phönix	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infect/PX	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		2
infectipharm/Phönix	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infecto/Gehe	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infecto/Spangro	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
infectopharm	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		2
Infectopharm	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		39
InfectoPharm	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		6
Infectopharm (Phoenix)	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infectopharm / Alliance...	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
InfectoPharm / Alliance...	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		2
Infectopharm / Gehe	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
InfectoPharm / Gehe	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infectopharm Arzneimittel	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		8
InfectoPharm/ E	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infectopharm/ Noweda	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
InfectoPharm/AHD	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infectopharm/Alliance H...	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infectopharm/Anzag	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
InfectoPharm/Anzag	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		2
Infectopharm/G	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		1
Infectopharm/Gehe	Warzensalbe InfectoPharm® (N...		6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
InfectoPharm/Gehe	Warzensalbe InfectoPharm [®] (N...		1
InfectoPharm/GEHE	Warzensalbe InfectoPharm [®] (N...		1
INFECTOPHARM/GEHE 02.05...	Warzensalbe InfectoPharm [®] (N...		1
INFECTOPHARM/GEHE 07.07...	Warzensalbe InfectoPharm [®] (N...		1
INFECTOPHARM/GEHE 28.09...	Warzensalbe InfectoPharm [®] (N...		1
Infectopharm/K	Warzensalbe InfectoPharm [®] (N...		1
Infectopharm/Kehr	Warzensalbe InfectoPharm [®] (N...		1
Infectopharm/Noweda	Warzensalbe InfectoPharm [®] (N...		5
InfectoPharm/Noweda	Warzensalbe InfectoPharm [®] (N...		2
Infectopharm/Phoenix	Warzensalbe InfectoPharm [®] (N...		2
Infectopharm/Phoenix Le...	Warzensalbe InfectoPharm [®] (N...		1
Infectopharm/Phönix	Warzensalbe InfectoPharm [®] (N...		3
InfectoPharma	Warzensalbe InfectoPharm [®] (N...		1
InfectopharmNoweda	Warzensalbe InfectoPharm [®] (N...		1
Infectopharm	Warzensalbe InfectoPharm [®] (N...		1
nfectoPharm	Warzensalbe InfectoPharm [®] (N...		1
Noweda/Infectopharm	Warzensalbe InfectoPharm [®] (N...		1
Phönix Gotha	Warzensalbe InfectoPharm [®] (N...		1
Sanacorp	Warzensalbe InfectoPharm [®] (N...		2

- 5413 Spektren von 481 *Apo-Ident*-Kunden aus 2682 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm[®] (NRF 11.31)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Warzensalbe InfectoPharm[®] (NRF 11.31)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	23 845
Typ B	0	160	0	20 301
Typ C	0	130	4	5413

Die Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm[®] (NRF 11.31)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9601 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9441 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7725 %)	97,0149 % (> 94,7761 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Salicyl-Vaseline 10%	137,04	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30730	30730	0,00	221,29
30905	30905	0,00	220,13
30906	30906	0,00	218,55

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	Wasser und wässrige Lösungen
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	31047-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wasser und wässrige Lösungen; Aloe Vera-Gel 1:1; Aloe Vera-Gel 1:1 (konserviert); Aloe Vera-Gel 10-fach konz.; Aloe Vera-Gel 10-fach konz. (konserviert); Aqua; Bepanthen[®] Lösung; Retterspitz äußerlich; SyrSpend[®] SF pH4 Aromafrei; SyrSpend[®] SF pH4 Kirscharoma; Wasser

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Identifizierung von Wasser: Konserviertes, gereinigtes und destilliertes Wasser lassen sich spektral nicht unterscheiden. Führen Sie ggf. eine zusätzliche Prüfung zur Unterscheidung durch.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Aloe Vera-Gel 1:1 (konserviert)	3	6	1
Aloe Vera-Gel 10-fach konz.	3	3	1
Bepanthen® Lösung	3	2	0
Retterspitz äußerlich	3	2	2
SyrSpend® SF pH4 Aromafrei	2	2	22
SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma	2	2	22
Wasser	3	21	83

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Aloe Vera-Gel 1:...	13025802	31145	40	entfällt
Caelo	Aloe Vera-Gel 1:...	15329203	31866	60	entfällt
Caelo	Aloe Vera-Gel 1:...	153292	31880	60	20151111*
Caelo	Aloe Vera-Gel 1:...	153292	31881	60	20151111*
Caelo	Aloe Vera-Gel 10:...	13045901	31146	40	entfällt
Caelo	Aloe Vera-Gel 10:...	15185503	31862	60	entfällt
Caelo	Aloe Vera-Gel 10:...	161922	32313	40	20160707*
Bayer	Bepanthen® Lösung	KP08DR1	31047	40	entfällt
Bayer	Bepanthen® Lösung	KP0ASHC	31857	60	entfällt
Bayer	Bepanthen® Lösung	KP0C3FU	33612	40	entfällt
Retterspitz G...	Retterspitz äuße...	016100	32785	40	entfällt
Retterspitz G...	Retterspitz äuße...	017058	33430	40	entfällt
Retterspitz G...	Retterspitz äuße...	016240	33431	40	entfällt
Fagron	SyrSpend® SF pH4...	1503D009	31670	60	entfällt
Fagron	SyrSpend® SF pH4...	1412D002	31722	60	entfällt
Fagron	SyrSpend® SF pH4...	1503D017	31671	60	entfällt
Fagron	SyrSpend® SF pH4...	1503D017	31723	60	entfällt
Fagron	SyrSpend® SF pH4...	1704492/1	33787	40	entfällt
Caelo	Wasser	15068701	31675	45	entfällt
Caelo	Wasser	153943	32079	40	20151215*
Hedinger	Wasser	219066	31623	60	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 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.

- 1045 Spektren von 21 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 19 verschiedenen Chargen.
- 22 920 Spektren aus insgesamt 471 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1605 Spektren von 41 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen*.
- 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 und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...	162489	32580	40
Caelo	Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...	162912	32899	40
Caelo	Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...	171341	33411	40
Caelo	Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...	172891	33736	40
Caelo	Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...	172890	33970	40
Caelo	Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...	181943	34251	40
Caelo	Aloe Vera-Gel 10-fach konz.	17082002	33511	40
Caelo	Aloe Vera-Gel 10-fach konz.	181255	34342	40
Caelo	Aloe Vera-Gel 10-fach konz.	192411	34714	40
Bayer	Bepanthen [®] Lösung	KP0B60L	32719	40
Bayer	Bepanthen [®] Lösung	KP0BJ61	32949	40
Retterspitz GmbH	Retterspitz äußerlich	016179	32784	30
Retterspitz GmbH	Retterspitz äußerlich	017192	34049	40
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1507402	32737	40
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1704493	33501	40
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1503255	32738	40
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1603252/2	32842	40
Caelo	Wasser	153944	32081	40
Caelo	Wasser	153712	32083	40
Caelo	Wasser	162553	32895	40
Caelo	Wasser	162867	32896	40
Caelo	Wasser	163533	33176	40
Caelo	Wasser	170018	33177	40
Caelo	Wasser	172191	33578	40
Caelo	Wasser	172192	33579	40
Caelo	Wasser	172220	33580	40
Caelo	Wasser	172533	33741	40
Caelo	Wasser	172827	33742	40
Caelo	Wasser	172861	33743	40
Caelo	Wasser	172862	33744	40
Caelo	Wasser	172771	33745	40

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Wasser	171147	33977	40
Caelo	Wasser	172957	33978	40
Caelo	Wasser	180045	34136	40
Caelo	Wasser	181105	34137	40
Caelo	Wasser	181354	34139	40
Caelo	Wasser	182286	34243	40
Caelo	Wasser	181952	34244	40
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1507402	32843	40
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1704493	33631	40
Caelo	Wasser	15068701	31675 [†]	15

- 18 856 Spektren aus insgesamt 398 Chargen von 197 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 322 Spektren von 116 *Apo-Ident*-Kunden aus 135 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 130 Chargen, 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	Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...	17289003	1
Caelo	Aloe Vera-Gel 10-fach konz.	15185512	1
Retterspitz/ Phoenix	Retterspitz äußerlich	18045	1
Retterspitz/ Phoenix	Retterspitz äußerlich	17224	1
Caelo	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1507402	1
Caelo	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1704493	1
Caelo	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1605291	1
Caelo	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1712023/2	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1507402	13
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	15C12/E	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	15C12E	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1615584/2	2
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1609686	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	161558412	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1706769/1	3
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1706769	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1712018	4
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	27121704	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1712023/1	8
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1712023/2	12
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	102653/1	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	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1802653/4	2
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1804245/1	2
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1812150/2	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1704493	9
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1802654	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1808206/1	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1605291	7
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1410D020	4
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1808206/2	2
Herkel B.V./Kehr	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1808206/2	1
Tiofarma B.V.	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1410D020	1
Apomix/ Sanacorp	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	15C19/C	1
Caelo	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1507318	3
Caelo	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1702015	2
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	15C19/C	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1503255	17
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1507318	4
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1603252/2	10
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1701543/3	4
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1707302/1	7
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1702015(2Flaschen)	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	2x1712024	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1800673/2	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1803724/2	11
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1806233/2	7
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	720023-0003	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1712024	6
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1800673	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1806233/1	2
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	18000673/1	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1702015	12
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1900093	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1909673	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1612631	18
Fragron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1702015	1
Gehe	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1803724/2	1
GEHE	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1712024	1
GEHE	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1803724/2	3
GEHE	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1806233/2	2
Caelo	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1704492	1
Ichthyol/Gehe	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1900093	1
PHÖNIX	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1704492/1	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1800673/1	5
Caelo	Wasser	17145001	3
apomix/ Fiebig	Wasser	17H24-T09-044709	1
Caelo	Wasser	16F13-T16-034297	1
Caelo	Wasser	16F13-T18-34301	1
Caelo	Wasser	LOTAP0041	1
Caelo	Wasser	17114801	1
Caelo	Wasser	13121720	1
Caelo	Wasser	17277102	2
Caelo	Wasser	17282701	2
Caelo	Wasser	18042901	1
Caelo	Wasser	18093501	1
Caelo	Wasser	17K27-T16-050588	1
Caelo	Wasser	151005027617	1
Caelo	Wasser	18G16-T05-058132	1
Caelo	Wasser	18178302	2
Caelo	Wasser	16F13-T11-034264	1
Caelo	Wasser	LOTAP0078	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wasser	19152801	1
Caelo	Wasser	17219101	1
Caelo	Wasser	18110401	1
Caelo	Wasser	1733981	1
Caelo	Wasser	17211201	1
Caelo	Wasser	15394201	1
Caelo	Wasser	16223801	2
Caelo	Wasser	14IL38	1
Caelo	Wasser	17K27-T10-050547	1
Caelo	Wasser	18178401	1
Caelo	Wasser	18263401	1
Caelo	Wasser	18254801	1
Caelo	Wasser	18305401	1
Caesar & Loretz/Noweda	Wasser	15394501	1
Euro OTC	Wasser	16F14-T07-034326	1
Fagron	Wasser	15D13-T09-021469	1
Fagron	Wasser	16F13-T16-034297	1
Fagron	Wasser	16F14-T09-034330	1
Fagron	Wasser	16L12-T11-039624	1
Fagron	Wasser	16L12-T25-039642	2
Fagron	Wasser	17F23-T06-045760	1
Fagron	Wasser	17H24-T11-047713	1
Fagron	Wasser	17E05T07044067	1
Fagron	Wasser	17K27-T09-050544	1
Fagron	Wasser	18C19-T25	1
Fagron	Wasser	15L15-T01-028672	1
Fagron	Wasser	18E25-T01-056423	1
Fagron	Wasser	15H25-T21-025683	1
Fagron	Wasser	17C31-T05-043064	1
Fagron	Wasser	16C23-T06-031423	1
Fagron	Wasser	17L20-T02-051255	1
Fagron	Wasser	18c13-T14-053737	1
Fagron	Wasser	18C19-T28-054003	1
Fagron	Wasser	19A18-T07-063531	1
Fagron	Wasser	15H25-T14-025670	1
Fagron	Wasser	16K25-C20-17409	1
Fagron	Wasser	18G16-T04-058129	1
Fagron	Wasser	17K27-T11-050552	3
Fagron	Wasser	15L14-T14-028664	1
Fagron	Wasser	15H25-T18-025678	1
Fagron	Wasser	18C19-T30-054012	2
Fargon/Kehr	Wasser	16F13-T18-034301	1
Fresenius /Noweda	Wasser	19KK24GA	1
Gehe	Wasser	17219101	1
GEHE	Wasser	17114801	1
Caelo	Wasser	18228801	2
Hedinger	Wasser	219140	1
Caelo	Wasser	18065601	3
Fagron	Wasser	17E05-T01-044045	1
Fagron	Wasser	18E07-T08-055699	1
L30	Wasser	17291301	1
Midas	Wasser	16C22-T07-031410	1
Midas	Wasser	16L12-T25-039642	1
Fagron	Wasser	15K10-T08-027626	1
Phoenix	Wasser	15L14-T14-028664	1
Phönix EK:8,37 EUR 2L	Wasser	17B10-T18-041564	1
Fagron	Wasser	15D13-T07-021465	1
wepa	Wasser	LOTAP0019	1
wepa	Wasser	LOTAP0034	1
wepa	Wasser	LOTAP0075	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Wepa	Wasser	LOTAP0031	1
Wepa	Wasser	LOTAP0020	1
Wepa	Wasser	AP0072	1
Wepa	Wasser	LOTAP0072	1
Wepa	Wasser	LOTAP0087	1
WEPA	Wasser	LOTAP0015	1
Wepa Apothekenbedarf	Wasser	LOTAP0050	1
WEPA Apothekenbedarf Gm. . .	Wasser	LOTAP0095	1
Wepa/Wepa	Wasser	LOTAP0037	1
WEPA/WEPA	Wasser	LOTAP0088	1
Caelo	Aloe Vera-Gel 10-fach konz.	15185503	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Aromafrei	1503D009	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1704492/1	1
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4 Kirscharoma	1503D017	1
Caelo	Wasser		1

- 5225 Spektren von 474 *Apo-Ident*-Kunden aus 2583 Chargen von 137 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wasser und wässrige Lösungen* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	1045	0	22 920
Typ B	0	1603	2	18 716
Typ C	0	317	5	5213

Die Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9596 %)	100,0000 % (> 99,4258 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9442 %)	99,8754 % (> 99,6885 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7630 %)	98,4472 % (> 97,5155 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fenistil [®] Gel	14,55	—
Sebexol [®] Creme-Lotio pH 5	26,49	—
Sebexol [®] Basic pH 5 Rezepturgrundlage	27,67	—
Wofacutan Waschlotion	32,23	—
Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber	34,96	—
Dimeticon-Salbe 10% SR	35,40	—
Excipial [®] U Hydrolotio	40,61	—
Abitima [®] clinic Gesichtsscreme	46,65	—
Hans Karrer Lipolotion MikroSilber	65,61	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31862	31862	0,00	29,83
31857	31857	0,00	26,70
32313	32313	0,00	29,04
33612	33612	0,00	26,29
31145	31145	0,00	31,05
31866	31866	0,00	32,64
31880	31880	0,00	33,62
31881	31881	0,00	32,46
31671	31671	0,00	31,51
31723	31723	0,00	29,99
32785	32785	0,00	19,23
33787	33787	0,00	29,55
33430	33430	0,00	25,58
33431	33431	0,00	25,82
31670	31670	0,00	30,89
31722	31722	0,00	29,86
31623	31623	0,00	31,45
31675	31675	0,00	33,82
32079	32079	0,00	32,79
31146	31146	0,00	29,65
31047	31047	0,00	26,87

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe

mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Weißes Vaselineöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	32342-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Weißes Vaselineöl; Oleum Vaselini album

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Weißes Vaselineöl	2	1	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Weißes Vaselineöl	162192	32342	40	20160729*
Caelo	Weißes Vaselineöl	15380806	32565	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 885 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in 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	Weißes Vaselineöl	14338604	32454	40
Caelo	Weißes Vaselineöl	14338604	32846	40

- 20381 Spektren aus insgesamt 436 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl*.
- 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	Weißes Vaselineöl	18226101	1
Caelo	Weißes Vaselineöl	17175506	1
Cealo / Spangro	Weißes Vaselineöl	16219204	1

- 5544 Spektren von 489 *Apo-Ident*-Kunden aus 2715 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Weißes Vaselineöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	23 885
Typ B	0	80	0	20 381
Typ C	0	3	0	5544

Die Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9604 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7956 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Neribas [®] Fettsalbe	21,11	—
Pappelsalbe	24,44	—
Majoransalbe	25,66	—
Protegin [®] XN	25,73	—
Asche Basis [®] Fettsalbe	27,70	—
Wachssalbe (stabilisiert)	44,07	—
Lygal [®] Kopfsalbe N 3%	45,14	—
Excipial [®] Mandelölsalbe	60,98	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
32342	32342	0,00	24,90
32565	32565	0,00	25,72

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	Wintergreenöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30455-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wintergreenöl; Oleum gaultheria procumbens; Wintergrünöl

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Wintergreenöl	2	2	9

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Wintergreenöl	5411006-117696	31543	56	entfällt
Taoasis	Wintergreenöl	1828-125286	32807	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 96 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 869 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Primavera	Wintergreenöl	00129A27	34399	40
Taoasis	Wintergreenöl	1953-128607	33624	40
Taoasis	Wintergreenöl	1828-125286	32936	40
Taoasis	Wintergreenöl	1953-128607	33625	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 10 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wintergreenöl	10318714	1
Caelo	Wintergreenöl	10318703	1
Caelo	Wintergreenöl	13099205	1
Caelo	Wintergreenöl	15087406	1
Caelo	Wintergreenöl	13099202	1
Taoasis	Wintergreenöl	423121-90971	1
Taoasis	Wintergreenöl	97540	1
Taoasis	Wintergreenöl	1303-121125	1
Taoasis	Wintergreenöl	2170-291	1
Taoasis	Wintergreenöl		1

- 5537 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2708 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wintergreenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	96	0	23 869
Typ B	0	159	1	20 301
Typ C	0	9	1	5537

Die Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9602 %)	100,0000 % (> 93,7500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9441 %)	99,3750 % (> 97,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7790 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Nelkenöl	276,43	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
31543	31543	0,00	298,49
32807	32807	0,00	299,51

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	Ylang-Ylangöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	31506-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ylang-Ylangöl; Canangaöl; Oleum cananga odorata; Oleum ylang-ylang; Ylang-Ylang extra

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ylang-Ylangöl	4	2	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Primavera	Ylang-Ylangöl	00403M26	34382	40	entfällt
Taoasis	Ylang-Ylangöl	140114-115612	31506	60	entfällt
Taoasis	Ylang-Ylangöl	07122-119828	31653	60	entfällt
Taoasis	Ylang-Ylangöl	41813-124965	32808	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 765 Spektren aus insgesamt 486 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Ylang-Ylangöl	43197-126348	33049	40
Taoasis	Ylang-Ylangöl	B966015-128199	33648	40

- 20381 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5547 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2718 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ylang-Ylangöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	23 765
Typ B	0	34	46	20 381
Typ C	0	0	0	5547

Die Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9599 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	42,5000 % (> 38,7500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7982 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Muskatellersalbeiöl	39,11	–
Petitgrainöl	50,88	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
34382	34382	0,00	69,33
32808	32808	0,00	74,66
31506	31506	0,00	86,43
31653	31653	0,00	35,78

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	Zedernholzöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30654-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Zedernholzöl; Oleum cedrus deodara; Zedernöl

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Zedernholzöl	3	3	21

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Apotheker Bau...	Zedernholzöl	2.880926.1507	31851	60	entfällt
Taoasis	Zedernholzöl	7891018-121034	31777	60	entfällt
Taoasis	Zedernholzöl	1627-125061	33199	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 805 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Taoasis	Zedernholzöl	26473-83914BAG90451	30750	40
Taoasis	Zedernholzöl	1627-124623	32268	40
Taoasis	Zedernholzöl	1802-1975	34102	40

- 20 341 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 31 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 22 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 21 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Biofrid / Noweda	Zedernholzöl	17066	1
Taoasis	Zedernholzöl	32812-113008	3
Taoasis	Zedernholzöl	381008-116967	1
Taoasis	Zedernholzöl	7711023-120348	1
Taoasis	Zedernholzöl	831018-122540	1
Taoasis	Zedernholzöl	7891019-121034	1
Taoasis	Zedernholzöl	7891018-120108	1
Taoasis	Zedernholzöl	831018-123089	2
Taoasis	Zedernholzöl	831018-124172	1
Taoasis	Zedernholzöl	1627-125917	1
Taoasis	Zedernholzöl	1627-127827	1
Taoasis	Zedernholzöl	1802-128288	3
Taoasis	Zedernholzöl	18302-128288	1
Taoasis	Zedernholzöl	1802-750	3
Taoasis	Zedernholzöl	1802-972	1
Taoasis	Zedernholzöl	1802-1975	1
Taoasis	Zedernholzöl	2339-3615	2
Taoasis	Zedernholzöl	2339-3450	1
Taoasis	Zedernholzöl	SAP709-5143	1
Taoasis	Zedernholzöl	461016-6429	1
Taoasis/Phönix	Zedernholzöl	3292687	1
Taoasis	Zedernholzöl	1627-125061	2

- 5516 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2697 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zedernholzöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahl

len der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	23 805
Typ B	0	80	40	20 341
Typ C	0	31	0	5516

Die Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9600 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9441 %)	66,6667 % (> 64,1667 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7742 %)	100,0000 % (> 80,6452 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cistrosenöl	15,52	—
Ysopöl	20,54	—
Vetiver Bourbon Öl	22,72	—
Ingweröl	24,42	—
Majoranöl	25,07	—
Myrtenöl	34,48	—
Schafgarbenöl	38,08	—
Lachsöl	41,90	—
Immortelleöl	43,02	—
Angelikawurzelöl	43,83	—
Zypressenöl	45,74	—
Rosmarin Campheröl	49,92	—
Niaouliöl	49,94	—
Teebaumöl	65,84	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31777	31777	0,00	68,28
33199	33199	0,00	65,43
31851	31851	0,00	20,54

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	Zimtöl (Ceylon)
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30957-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Zimtöl (Ceylon); Oleum cinnamomi ceylanici; Zimtrinde 60%; Zimtrindeöl

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Zimtöl (Ceylon)	4	1	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Primavera	Zimtöl (Ceylon)	00221A27	34375	40	entfällt
Taoasis	Zimtöl (Ceylon)	121108-109782BAG90451	30957	40	entfällt
Taoasis	Zimtöl (Ceylon)	1311130547-119819	31648	60	entfällt
Taoasis	Zimtöl (Ceylon)	415-770	34107	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 785 Spektren aus insgesamt 486 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in 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
Taoasis	Zimtöl (Ceylon)	415-126411	32791	40
Taoasis	Zimtöl (Ceylon)	415-126411	33202	40

- 20 381 Spektren aus insgesamt 436 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)*.
- 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
Taoasis	Zimtöl (Ceylon)	415-129078	4

- 5543 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2717 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zimtöl (Ceylon)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	23 785
Typ B	0	80	0	20 381
Typ C	0	4	0	5543

Die Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9599 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7897 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Siam-Benzoe (Lösung)	105,73	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
30957	30957	0,00	224,39
31648	31648	0,00	176,51
34107	34107	0,00	178,64
34375	34375	0,00	105,73

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	Zirbelkieferöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	31553-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Zirbelkieferöl; Oleum pinus cembra

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Zirbelkieferöl	4	2	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Taoasis	Zirbelkieferöl	4892-117271	31553	60	entfällt
Taoasis	Zirbelkieferöl	3023-120087	31680	60	entfällt
Taoasis	Zirbelkieferöl	12069-127103	32934	40	entfällt
Taoasis	Zirbelkieferöl	10304-128929	33645	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 765 Spektren aus insgesamt 486 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Primavera	Zirbelkieferöl	00661A27	34386	40
Taoasis	Zirbelkieferöl	201610159-126370	32793	40

- 20 381 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Zirbelkieferöl	6158653	1
Oswald	Zirbelkieferöl	9971217	1

- 5545 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2716 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zirbelkieferöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	23 765
Typ B	0	40	40	20 381
Typ C	0	2	0	5545

Die Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9599 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9443 %)	50,0000 % (> 46,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8074 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Weihrauchöl	14,59	—
Kiefernadelöl	19,06	—
Fichtennadelöl	20,55	—
Angelikawurzelöl	22,12	—
Weißtannenöl	23,13	—
Latschenkiefernöl	25,26	—
Spearmintöl	26,44	—
Ingweröl	32,02	—
Cistrosenöl	34,17	—
Zypressenöl	38,25	—
Majoranöl	40,14	—
Wacholderbeeröl	55,78	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31553	31553	0,00	21,29
32934	32934	0,00	28,92
31680	31680	0,00	14,59
33645	33645	0,00	17,83

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Zypressenöl
Substanzklasse	Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	30457-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Zypressenöl; Oleum cupressus sempervirens

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Zypressenöl	4	3	14

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Primavera	Zypressenöl	00177G25	33802	40	entfällt
Primavera	Zypressenöl	00403L25	33954	40	entfällt
Taoasis	Zypressenöl	732-119820	31656	60	entfällt
Taoasis	Zypressenöl	43953-129229	33623	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 49 973 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 785 Spektren aus insgesamt 486 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Primavera	Zypressenöl	00586C26	34169	40
Primavera	Zypressenöl	00660L26	34394	40
Taoasis	Zypressenöl	107527-125443	32806	40
Taoasis	Zypressenöl	107527-125443	33045	40

- 20 301 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 24 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Taoasis	Zypressenöl	487749-107790	1
Taoasis	Zypressenöl	487749-108547	1
Taoasis	Zypressenöl	514085-111139	1
Taoasis	Zypressenöl	33720-118623	1
Taoasis	Zypressenöl	33720-118895	2
Taoasis	Zypressenöl	33720-115882	1
Taoasis	Zypressenöl	1039-121894	3
Taoasis	Zypressenöl	1039-122434	1
Taoasis	Zypressenöl	341012-123298	1
Taoasis	Zypressenöl	107527-125443	2
Taoasis	Zypressenöl	107527-125965	1
Taoasis	Zypressenöl	107527-27014	1
Taoasis	Zypressenöl	107527-127323	6
Taoasis	Zypressenöl	45953-129229	1
Taoasis	Zypressenöl	43953-129229	1

- 5523 Spektren von 490 *Apo-Ident*-Kunden aus 2703 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zypressenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	23 785
Typ B	0	148	12	20 301
Typ C	0	23	1	5523

Die Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9599 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9441 %)	92,5000 % (> 90,6250 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7749 %)	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 *Zypressenöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Majoranöl	30,18	—
Cistrosenöl	30,39	—
Myrtenöl	34,39	—
Ingweröl	49,52	—
Teebaumöl	51,42	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
31656	31656	0,00	71,62
33623	33623	0,00	69,33
33802	33802	0,00	50,31
33954	33954	0,00	50,76

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe

mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

Anhang A: Zusätzliche Kalibrierproben (Typ A)

Entfällt.

Anhang B: Zusätzliche Validierproben (Typ B)

In die Validierung gehen notwendigerweise auch Spektren von Substanzen ein, die nicht mit diesem Modell identifiziert werden können. Auf diese Weise wird überprüft, dass das Modell auch unbekannte Substanzen abweist. Die Spektren dieser Proben wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie werden dem *Typ B* zugeordnet. Darunter befinden sich auch die Kalibrierspektren von anderen Modellen.

Die Proben stammen aus 77 Chargen. Daran wurden 3330 Spektren aufgenommen. Die Spektren, die an unabhängigen Proben von Substanzen aufgenommen wurden, die mit dem Modell identifiziert werden können, sind bei den einzelnen Substanzen jeweils im Abschnitt *Typ B* aufgelistet und tauchen in dieser Liste nicht noch einmal auf.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Actavis	Abitima [®] clinic Körperloti-on	145054	40	entfällt
Actavis	Abitima [®] clinic Körperloti-on	159997	40	entfällt
Actavis	Abitima [®] clinic Körperloti-on	159997	40	entfällt
Dr. Wolff	Anefug [®] Simplex	234280	40	entfällt
Dr. Wolff	Anefug [®] Simplex	237590	40	1407216
Primavera	Anissamenöl	00480L26	40	entfällt
Koko	dermaviduals [®] Basisgel	L003L13	60	entfällt
Allergika	Dermifant [®] Kinderlotion	1301020	80	entfällt
Allergika	Dermifant [®] Kinderlotion	1306020	40	entfällt
Allergika	Dermifant [®] Kinderlotion	1607080	40	entfällt
Allergika	Dermifant [®] Kinderlotion	1705081	40	entfällt
Primavera	Douglasfichtenöl	00539M26	40	entfällt
Caelo	Fichtennadel-Franzbranntwein	162091	40	20160713*
Fagron	Fitalite TM	14B18-T01-010352	60	entfällt
Fagron	Fitalite TM	14B18-T01-010352	60	entfällt
Fagron	Fitalite TM	1503259	40	entfällt
Fagron	Fitalite TM	1503259	40	entfällt
Fagron	Fitalite TM	1503259	40	entfällt
Pharmapol	Glyceroltrinitrat 5%	228718	40	entfällt
Pharmapol	Glyceroltrinitrat 5%	232961	60	entfällt
Primavera	Ho-Blätteröl	00388M26	40	entfällt
Primavera	Jasmin, 4% in Weingeist	00184A27	40	entfällt
Spirig Pharma	Kerasal [®] Basissalbe	M031	40	entfällt
Spirig Pharma	Kerasal [®] Basissalbe	N011	40	entfällt
Primavera	Lavandinöl	00508L26	40	entfällt
Primavera	Lavendelsalbeiöl	00057G26	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] akut 0,5%	334620	40	entfällt
Dr. Wolff	Linola [®] Sonnenschutz LSF 50 Lotion	134530	40	entfällt
Primavera	Litseaöl	00496L26	40	entfällt
Caelo	Melkfett Spezial ohne Osmaron [®]	162049	40	20160711*
Paddock	Ora-Blend [®]	2280130	40	entfällt
Perrigo	Ora-Blend [®] SF	3112578	40	entfällt
Fagron	Ora-Plus [®]	3334081	60	entfällt
Perrigo	Ora-Plus [®]	3334081	40	entfällt
Fagron	Ora-Sweet [®]	3062252	40	entfällt
Perrigo	Ora-Sweet [®]	3062252	40	entfällt
Stiefel	Physiogel [®] Hypoallergen Creme	343P	40	entfällt
Stiefel	Physiogel [®] Hypoallergen Creme	6940	40	entfällt
Stoko	Praecutan [®] Lotion F	0915777806	40	entfällt

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Stoko	Praecutan [®] Lotion F	011657101571	40	entfällt
Einhorn-Apoth. ...	Rizol-Rohstoff	AL0413-1	60	entfällt
Primavera	Rose 10%	00721716	40	entfällt
Primavera	Rose, rein (etherisches Öl)	00099L26	40	entfällt
Taoasis	Rose, rein (etherisches Öl)	12014-120330H08	40	entfällt
Salderman Gmb...	Salderman Basis Emulsion	180123	40	entfällt
Primavera	Sanddornfruchtfleischöl Bio	00346E26	40	entfällt
Taoasis	Schwarzkümmelöl	504511-115611	40	entfällt
Bene	Thrombocid [®] Gel	401B101	40	entfällt
Bene	Thrombocid [®] Gel	401B101	40	entfällt
Bene	Thrombocid [®] Gel	403I143	40	entfällt
Bene	Thrombocid [®] Gel	403I143	40	entfällt
Bene	Thrombocid [®] Gel	403I143	40	entfällt
Bene	Thrombocid [®] Salbe	410B113	40	entfällt
Bene	Thrombocid [®] Salbe	410B113	40	entfällt
Bene	Thrombocid [®] Salbe	408C141	40	entfällt
Bene	Thrombocid [®] Salbe	409A151	40	entfällt
Taoasis	Tolu Res. 50% Öl	493887-105383BAC90451	40	entfällt
Primavera	Tolu Resinoid	00115A25	40	entfällt
Taoasis	Tonka Extrakt	3636K08	40	entfällt
Bayer	Ultrabas [®]	33851A	40	entfällt
Bayer	Ultrapril [®]	22100A	40	entfällt
Caelo	Ultraschall-Kontakt-Gel	12031301	40	entfällt
Bayer	Ultrasicc [®]	33614A	40	entfällt
Taoasis	Vanilleextraktöl	789171-114788	40	entfällt
Caelo	Vario-Grundlage	12077902	50	1405329
Caelo	Vario-Grundlage	13257102	40	1405330
Fagron	Versatile TM	14B19-T02-010391	60	entfällt
Fagron	Versatile TM	14B19-T02-010391	60	entfällt
Fagron	Versatile TM	1503256	40	entfällt
Fagron	Versatile TM	1503256	40	entfällt
Fagron	Versatile TM	1503256	40	entfällt
Fagron	Versatile TM Rich	14B19-T08-010395	60	entfällt
Fagron	Versatile TM Rich	14B19-T04-010395	60	entfällt
Fagron	Versatile TM Rich	1503257	40	entfällt
Fagron	Versatile TM Rich	1503257	40	entfällt
Fagron	Versatile TM Rich	1503257	40	entfällt
Primavera	Zitronenverbenaöl	00540M26	40	entfällt

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Anhang C: Zusätzliche Validierproben (Typ C)

In die Validierung mit Spektren aus dem Feld gehen die Spektren von Substanzen ein, die nicht mit diesem Modell identifiziert werden können. Auf diese Weise wird überprüft, dass das Modell auch unbekannte Substanzen abweist. Die Spektren dieser Proben wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie gehören zum *Typ C*. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

Die Proben stammen aus 84 Chargen. Daran wurden 142 Spektren aufgenommen. Die Validierungsspektren 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
Dr. Wolff	Anefug [®] Simplex	136840	1
Anzag	Capsaicin Flüssigextr...	120503801	1
Euro OTC	Capsaicin Flüssigextr...	6061204	1
Euro OTC	Capsaicin Flüssigextr...	12111205	1
Euro OTC	Capsaicin Flüssigextr...	1201010-01	1
Euro OTC	Capsaicin Flüssigextr...	1205038-01	2
EUro/AHD	Capsaicin Flüssigextr...	1205038-02	1
Allergika/Kehr	Dermifant [®] Kinderlotion	1604060	1
Sanacorp EK:10,80 ...	Dermifant [®] Kinderlotion	1705111	1
Fagron	Fitalite [™]	1503259	2
Gehe	Glyceroltrinitrat 5%	214895	1
Gehe	Glyceroltrinitrat 5%	221414	3
Pharmapohl	Glyceroltrinitrat 5%	18102013A	1
Pharmapol	Glyceroltrinitrat 5%	219108	4
Pharmapol	Glyceroltrinitrat 5%	224310	5
Pharmapol	Glyceroltrinitrat 5%	224310(ex)224658(in)	1
Pharmapol	Glyceroltrinitrat 5%	226578	9
Pharmapol	Glyceroltrinitrat 5%	228718	11
Pharmapol	Glyceroltrinitrat 5%	25041301	1
Pharmapol	Glyceroltrinitrat 5%	AKD81	1
Pharmapol	Glyceroltrinitrat 5%	232961	3
Pharmapol	Glyceroltrinitrat 5%	234783	2
Pharmapol Arzneimitte...	Glyceroltrinitrat 5%	232961	6
Pharmapol/Zentrum Apo	Glyceroltrinitrat 5%	2913A-07002	1
Anzag/Galderma	Kerasal [®] Basissalbe	S075	1
Galderma/Gehe	Kerasal [®] Basissalbe	S061	1
Galderma/Anzag	Kerasal [®] Basissalbe	S041	4
Spirig	Kerasal [®] Basissalbe	LOTR012	1
Spirig Pharma	Kerasal [®] Basissalbe	N021	1
Spirig/Gehe	Kerasal [®] Basissalbe	S076	1
Spirig/Sanacorp	Kerasal [®] Basissalbe	N011	1
Caelo	Milch Cordes [®] O/W Emu...	13D001	2
Ichthyol	Milch Cordes [®] O/W Emu...	60613	1
Ichthyol - Gesellschaft	Milch Cordes [®] O/W Emu...	11D037	1
Ichthyol / Noweda	Milch Cordes [®] O/W Emu...	12D008	5
IchthyolGmbH/Anzag	Milch Cordes [®] O/W Emu...	12D003	2
Ichthyol, Noweda	Milch Cordes [®] O/W Emu...	13d007	1
Fagron	Ora-Blend [®] SF	3745164	1
Fagron	Ora-Blend [®] SF	4136370	1
Gehe	Ora-Blend [®] SF	2038178	1
Gehe	Ora-Blend [®] SF	3112578	1
Perrigo	Ora-Blend [®] SF	2088609	1
Phönix	Ora-Blend [®] SF	3434856	2
Phönix	Ora-Blend [®] SF	3475164	1
Fagron	Ora-Sweet [®]	3414679	1
Fagron	Ora-Sweet [®]	4247427	2
GSK Stiefel	Physiogel [®] Hypoallerg...	859R	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
GSK/Stiefel	Physiogel [®] Hypoallerg...	538T	1
PHOENIX 21.10.2013	Physiogel [®] Hypoallerg...	1142N	1
Phoenix/Stiefel	Physiogel [®] Hypoallerg...	399P	1
Stiefel	Physiogel [®] Hypoallerg...	926Q	1
Stiefel	Physiogel [®] Hypoallerg...	270T	1
Stiefel	Physiogel [®] Hypoallerg...	537T	1
Stiefel/Noweda	Physiogel [®] Hypoallerg...	163R	1
Stiefel/Sanacorp	Physiogel [®] Hypoallerg...	10000	1
Dyckerhoff	Regeneresen	60611dü-2	1
Dyckerhoff	Regeneresen	150173th-2	1
Dyckerhoff	Regeneresen	1202920v-2	1
Dyckerhoff	Regeneresen	120323Lu-2	1
Dyckerhoff	Regeneresen	120313Kn-2	1
Dyckerhoff	Regeneresen	1503839-Na	1
Dyckerhoff	Regeneresen	120333NN-2	1
Dyckerhoff	Regeneresen	120053NNR-2	1
Arkeo Immun UG	Rizol-Rohstoff	1192HJ	2
Caelo	Rizol-Rohstoff	15144304	1
Steidl/Phytolab	Rizol-Rohstoff	200812174102290	1
Taoasis	Tolu Res. 50% Öl	493887-105384	1
Taoasis	Tolu Res. 50% Öl	546022-114802	2
Taoasis	Tolu Res. 50% Öl	546022-122636	1
Taoasis	Tolu Res. 50% Öl	23772-118646	1
Taoasis	Tolu Res. 50% Öl	23772-119167	1
Caelo	Vario-Grundlage	13143401	1
Caelo	Vario-Grundlage	14331902	4
Caelo	Vario-Grundlage	16032402	1
Caelo	Vario-Grundlage	13257102	2
Caelo	Vario-Grundlage	12077902	1
Bombastus	Vario-Grundlage	12375801	1
Fagron	Versatile TM	14B19-T02-010391	2
Fagron	Versatile TM Rich	247224-0002	1
Fagron	Versatile TM Rich	14B19-T04-0130395	1
Fagron	Versatile TM Rich	1503257	4
Phönix	Versatile TM Rich	1503258	1
Taoasis	Wildrosen-Öl	99149-99474	1
Taoasis	Wildrosen-Öl	106177-106175	1

Anhang D: Anforderungen an die Validierung

Um eine Einhaltung des gesicherten Standes der Wissenschaft zu gewährleisten, müssen die einzelnen Methoden zur Herstellung und Prüfung unter bestimmten Voraussetzungen validiert werden (vgl. § 34 Abs. 1 Nr. 3, § 35 Abs. 1 Nr. 4 und Abs. 4 Satz 1 Nr. 2 b, Abs. 6 Satz 3 *ApoBetrO*). Die *ApoBetrO* enthält in § 1 a Abs. 16 eine Legaldefinition:

„Validierung ist das Erbringen eines dokumentierten Nachweises, der mit hoher Sicherheit belegt, dass durch einen spezifischen Prozess oder ein Standardarbeitsverfahren ein Arzneimittel hergestellt und geprüft wird, das den vorher festgelegten Qualitätsmerkmalen entspricht.“

Durch eine Validierungsdokumentation lässt sich nachweisen, dass Methoden oder Geräte, welche nicht im Arzneibuch beschrieben sind, i. S. v. § 6 Abs. 1 Satz 3 *ApoBetrO* die gleichen Ergebnisse wie solche aus dem Arzneibuch erzielen. Bei den Anforderungen an die geforderte Validierung ist wiederum zu beachten, ob die jeweilige Prüfmethode bereits im Arzneibuch enthalten ist.

Die NIR-Spektroskopie als Prüfmethode im Allgemeinen muss nach der ausdrücklichen Regelung im *Ph. Eur. Abschnitt 1.1*, nicht validiert werden [3], da sie bereits im *Abschnitt 2.2.40* des *Ph. Eur.* als Anwendungsgebiet für die Identifikation von Ausgangsstoffen beschrieben ist.

Ein spezielles Validierungserfordernis besteht jedoch für die Referenzdatenbank. Mit dem vorliegenden Dokument wird dieser Anforderung entsprochen. Weitere Vorschriften oder Regelungen, wie dieser Nachweis erbracht werden muss, bestehen nicht. Gefordert ist, dass die Verfahren dieselben Ergebnisse wie die Methoden und Geräte des Arzneibuchs gewährleisten [17].

Die Durchführung von Identitätsprüfungen mit *Apo-Ident* ist somit auch dann möglich, wenn das Verfahren der NIR-Spektroskopie in der Arzneibuch-Monographie der Substanz zur Identitätsprüfung nicht angeordnet wird. Jede NIR-Analyse mit *Apo-Ident* weist mehrere, oft alle Molekülgruppen nach und ist daher mit einer Reihe einzelner gezielter chemischer Nachweise vergleichbar [4]. Damit ersetzt der Identitätsnachweis mit *Apo-Ident* die Prüfreihe der Monographie (mit zwei oder mehreren Kombinationen von Prüfungen).

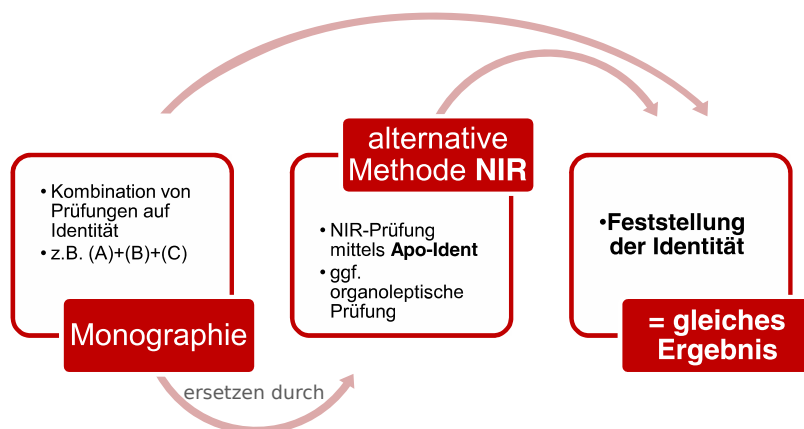


Abbildung 2: Die Kombination von Prüfungen der Monographie wird durch die alternative Methode NIR-Spektroskopie mittels *Apo-Ident* ersetzt. Dies ist zulässig, weil beide Prüfverfahren zur Feststellung der Identität des Ausgangsstoffes führen.

Mit der vorliegenden Validierungsdokumentation wird der Nachweis erbracht, dass mit *Apo-Ident* die gleichen Ergebnisse wie mit den Arzneibuch-Methoden, d.h. die Bestätigung der Identität des Ausgangsstoffes [2], erzielt werden.

Anhang E: Konformität von Apo-Ident mit dem Europäischen Arzneibuch

Laut *Ph. Eur. Abschnitt 2.2.40* ist NIR-Spektroskopie grundsätzlich geeignet für die: „Identifizierung von Wirkstoffen, Hilfsstoffen, Darreichungsformen, Zwischenprodukten der Herstellung, chemischen Ausgangsstoffen und Verpackungsmaterialien“ [3].

Dass *Apo-Ident* den weiteren Kriterien des Europäischen Arzneibuches unter den Überschriften des *Abschnitts 2.2.40*

- Apparatur
- Messmethoden
- Probenvorbereitung und Probenpräsentation
- Überprüfung der Funktionsfähigkeit des Geräts
- Identifizierung und Charakterisierung (qualitative Analyse)
- Quantitative Analyse
- Laufende Modellevaluierung
- Übertragen von Datenbanken
- Datenspeicherung

entspricht, kann anhand der Dokumentation der *HiperScan GmbH* „Erfüllung von *2.2.40 Ph. Eur.* durch *Apo-Ident*“ [4] nachvollzogen werden.

Literatur

- [1] ABDA – BUNDESVEREINIGUNG DEUTSCHER APOTHEKERVERBÄNDE: Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung – ApBetrO), 2012
- [2] REIMANN, B. ; REGIERUNGSPRÄSIDIUM DARMSTADT: Hinweise zur ordnungsgemäßen Prüfung von Arzneimitteln und Ausgangsstoffen (§§ 6 und 11 *ApBetrO*), 2007
- [3] *Europäisches Arzneibuch, Grundwerk 2017*. 9. Ausgabe. Deutscher Apotheker Verlag (978-3-7692-6679-5)
- [4] HIPERSCAN GMBH: Erfüllung von 2.2.40 Ph. Eur. durch Apo-Ident, 2013
- [5] ARBEITSGEMEINSCHAFT DER PHARMAZIERÄTE DEUTSCHLANDS (APD): Resolution in Verbindung mit §§ 6 und 11 *ApBetrO* Verwendung eines Nah-Infrarot-Spektrometers (NIR) zur Identitätsprüfung, 16. 10. 2013, DAZ 48, November 2013
- [6] ARBEITSGEMEINSCHAFT DER PHARMAZIERÄTE DEUTSCHLANDS (APD): Resolution 2014, Arbeitsgemeinschaft der Pharmazieräte Deutschlands (APD), Oktober 2014
- [7] *DAC/NRF*. Govi-Verlag (978-3-7741-0044-2)
- [8] KESSLER, W.: *Multivariate Datenanalyse*. WILEY-VCH Verlag, 2007 (978-3-527-31262-7)
- [9] NÆS, T. ; ISAKSSON, T. ; FEARN, T. ; DAVIES, T.: *Multivariate Calibration and Classification*. NIR Publications, 2002 (978 0 9528666 2 6)
- [10] HANLEY, J. A. ; LIPPMAN-HAND, A.: If nothing goes wrong, is everything all right? In: *Journal of the American Medical Association* 249 (1983), S. 1743–1745
- [11] JOVANOVIĆ, B. D. ; LEVY, P. S.: A Look at the Rule of Three. In: *The American Statistician* 51 (1997), S. 137–139
- [12] BRONSTEIN, I. N. ; SEMENDJAJEW, K. A. ; MUSIOL, G. ; MÜHLIG, H.: *Taschenbuch der Mathematik*. 5. überarbeitete und erweiterte Auflage. Verlag Harri Deutsch, 2000 (3-8171-2015-2)
- [13] MAHALANOBIS, P.: On the generalized distance in statistics. In: *Proc. Nat. Inst. Sci. India (Calcutta)* 2 (1936), S. 49–55
- [14] YAMBOR, B. ; DRAPER, W. ; BEVERIDGE, R.: Analyzing PCA-based face recognition algorithms: Eigenvector selection and distance measures. In: *Second Workshop Empirical Evaluation in Computer Vision* (2000)
- [15] HIPERSCAN GMBH: Identifikationsmethodik Apo-Ident, 2012
- [16] HIPERSCAN GMBH: Datenvorbehandlung des Identifikationssystems Apo-Ident, 2012
- [17] CYRAN ; ROTA: Apothekenbetriebsordnung, Kommentar § 6 Rn. 10, 2010

Index

- (-)-Nicotin, *siehe* Nicotin, [355](#)
- Abitima® clinic Gesichtscreme, *siehe*
Hydrophile Salben, [203](#)
- Abitima® clinic Körpercreme, *siehe*
Hydrophile Salben, [203](#)
- Acidum dichloraceticum, *siehe*
Dichloressigsäure, [135](#)
- Acidum salicylicum cum vaselino albo 10 %, *siehe* Salicyl-Vaselín 10%, [421](#)
- Alfason Basis Cresa®, [21](#)
- Alfason® Repair, *siehe* Linola® Fett Creme /
Linola® H Fett N / Alfason®
Repair, [295](#)
- Allergika Lipolotio urea 5% F Körperlotion, *siehe* Lipolotio urea 5% F
Körperlotion, [301](#)
- Allergika Nachtkerzenölcreme 20%, *siehe*
Allergika Nachtkerzenölcreme 20% /
Dermifant® Kindercreme, [27](#)
- Allergika Nachtkerzenölcreme 20% /
Dermifant® Kindercreme, [27](#)
- Allergika® – Basiscreme, *siehe* Hydrophile
Salben, [203](#)
- Aloe Vera-Gel 10-fach konz., *siehe* Wasser
und wässrige Lösungen, [509](#)
- Aloe Vera-Gel 10-fach konz. (konserviert), *siehe* Wasser und wässrige
Lösungen, [509](#)
- Aloe Vera-Gel 1:1, *siehe* Wasser und wässrige
Lösungen, [509](#)
- Aloe Vera-Gel 1:1 (konserviert), *siehe* Wasser
und wässrige Lösungen, [509](#)
- alpha-Bisabolol (Racemat) mind. 85%, [33](#)
- Amciderm® Basiscreme, *siehe*
Liniment-Salben, [287](#)
- Angelica archangelica oleum, *siehe*
Angelikawurzelöl, [37](#)
- Angelikawurzelöl, [37](#)
- Anisöl Bio, [43](#)
- Anisi stellati aetheroleum, *siehe* Anisöl Bio,
[43](#)
- Aqua, *siehe* Wasser und wässrige Lösungen,
[509](#)
- Arganöl, [49](#)
- Asche Basis® Creme, *siehe* Hydrophile
Salben, [203](#)
- Asche Basis® Fettsalbe, *siehe* Fettsalben, [175](#)
- Asche Basis® Lotio, *siehe* Hydrophile Salben,
[203](#)
- Asche Basis® Salbe, *siehe* Salbe Asche Basis
/ Neribas®, [409](#)
- Balm Bio Nature, [53](#)
- Bananen-Aroma, [57](#)
- Basilikumöl, [61](#)
- Basis Balm, *siehe* Balm Bio Nature, [53](#)
- Basiscreme Nature, *siehe* Hydrophile Salben,
[203](#)
- Basiscreme Taoasis, *siehe* Hydrophile Salben,
[203](#)
- Beifußöl, [65](#)
- Benzoe Siamöl 20%, [69](#)
- Bepanthen® Lösung, *siehe* Wasser und
wässrige Lösungen, [509](#)
- Bepanthen® Wund- und Heilsalbe, [75](#)
- Bergamottöl, [79](#)
- Bergamotte, *siehe* Bergamottöl, [79](#)
- Bergbohnenkrautöl, [83](#)
- Blutorangenöl, *siehe* Grapefruitöl Bio /
Orangenöl / Blutorangenöl, [191](#)
- Cajeput (etherisches Öl), *siehe* Cajeput /
Eucalyptusöl / Niaouliöl /
Rosmarinöl, [87](#)
- Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl /
Rosmarinöl, [87](#)
- Campheröl, [95](#)
- Canangaöl, *siehe* Ylang-Ylangöl, [527](#)
- Cardamom (etherisches Öl), [99](#)
- Caryophylli floris aetheroleum, *siehe*
Nelkenöl, [343](#)
- Cistrosenöl, *siehe* Cistrosenöl / Lavendelöl /
Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl /
Petitgrainöl / Ysopöl, [103](#)
- Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl
/ Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl,
[103](#)
- Citronellöl, [109](#)
- Citronellaöl, *siehe* Citronellöl, [109](#)
- Citronenöl, *siehe* Citronenöl / Limettenöl, [113](#)
- Citronenöl / Limettenöl, [113](#)
- Citrus sinensis oleum, *siehe* Grapefruitöl Bio
/ Orangenöl / Blutorangenöl, [191](#)
- Contramarum-Aroma, [119](#)
- Cymbopoginis aetheroleum, *siehe*
Lemongrasöl, [281](#)
- Dermatest Basis Salbe, *siehe* Hydrophile
Salben, [203](#)
- Dermatop® Basiscreme, *siehe* Hydrophile
Salben, [203](#)
- Dermatop® Basissalbe, [125](#)
- Dermifant® Kindercreme, *siehe* Allergika
Nachtkerzenölcreme 20% /
Dermifant® Kindercreme, [27](#)
- Dexeryl®, [129](#)
- Dichloressigsäure, [135](#)

- Dimeticon-Salbe 10% SR, *siehe*
Dimeticon-Salbe 10% SR /
Optiderm® Lotion, [139](#)
- Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm®
Lotion, [139](#)
- DMS®-Basiscreme Classic, *siehe* Hydrophile
Salben, [203](#)
- DMS®-Basiscreme High Classic, *siehe*
Hydrophile Salben, [203](#)
- DMS®-Basiscreme High Classic Plus, *siehe*
Hydrophile Salben, [203](#)
- Erdbeer-Aroma, [145](#)
- Ethanol 70% rein / vergällt, [151](#)
- Ethanolum 70% rein / vergällt, *siehe* Ethanol
70% rein / vergällt, [151](#)
- Eucalypti aetheroleum, *siehe* Cajeput /
Eucalyptusöl / Niaouliöl /
Rosmarinöl, [87](#)
- Eucalyptusöl, *siehe* Cajeput / Eucalyptusöl /
Niaouliöl / Rosmarinöl, [87](#)
- Eucerinum O/W-Grundlage, *siehe*
Hydrophile Salben, [203](#)
- Eucerinum W/O-Grundlage, *siehe*
Hydrophile Salben, [203](#)
- Excipial® Hydrocreme, *siehe* Hydrophile
Salben, [203](#)
- Excipial® Lipocreme, *siehe* Hydrophile
Salben, [203](#)
- Excipial® Mandelölsalbe, [161](#)
- Excipial® U Hydrolotio, *siehe*
Liniment-Salben, [287](#)
- Excipial® U Lipolotio, *siehe* Hydrophile
Salben, [203](#)
- Excipial® U10 Lipolotio, *siehe* Hydrophile
Salben, [203](#)
- Fabitol® Basis Creme, *siehe* Hydrophile
Salben, [203](#)
- Fenchelöl, [167](#)
- Fenistil® Gel, [171](#)
- Fettsalben, [175](#)
- Fichtennadelöl, *siehe* Fichtennadelöl /
Kiefernadelöl / Weihrauchöl /
Weißtannenöl, [185](#)
- Fichtennadelöl / Kiefernadelöl /
Weihrauchöl / Weißtannenöl, [185](#)
- Fichtennadeln, sibirisch (etherisches Öl), *siehe*
Fichtennadelöl / Kiefernadelöl /
Weihrauchöl / Weißtannenöl, [185](#)
- Gewürnelkenöl, *siehe* Nelkenöl, [343](#)
- Grapefruitöl Bio, *siehe* Grapefruitöl Bio /
Orangenöl / Blutorangenöl, [191](#)
- Grapefruitöl Bio / Orangenöl /
Blutorangenöl, [191](#)
- Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber, *siehe*
Sebexol® Rezepturgrundlage /
- Sebexol® Creme Lotio / Wofacutan
Waschlotion / Hans Karrer
Hydrocreme MikroSilber, [433](#)
- Hans Karrer Lipocreme MikroSilber, *siehe*
Hydrophile Salben, [203](#)
- Hans Karrer Lipolotion MikroSilber, *siehe*
Hydrophile Salben, [203](#)
- Himbeer-Aroma, [197](#)
- Hydrophile Salben, [203](#)
- Immortelleöl, [229](#)
- Ingweröl, [235](#)
- Japanisches Heilöl, *siehe* Pfefferminzöl, [381](#)
- Juniperi aetheroleum, *siehe* Wacholderbeeröl,
[493](#)
- Kajeputöl, *siehe* Cajeput / Eucalyptusöl /
Niaouliöl / Rosmarinöl, [87](#)
- Kamille, blau (etherisches Öl), [241](#)
- Kamillenöl, marokkanisch, [245](#)
- Kamillenöl, röm., [249](#)
- Kampferöl, *siehe* Campheröl, [95](#)
- Karottensamenöl, [253](#)
- Kiefernadelöl, *siehe* Fichtennadelöl /
Kiefernadelöl / Weihrauchöl /
Weißtannenöl, [185](#)
- Korianderöl, *siehe* Thymianöl, weiß /
Korianderöl, [481](#)
- Kreuzkümmelöl, [257](#)
- La Roche-Posay Cold Cream Naturel, [261](#)
- La Roche-Posay Toleriane, [265](#)
- Lachsöl, [271](#)
- Latschenkiefernöl, [275](#)
- Lavendelöl, *siehe* Cistrosenöl / Lavendelöl /
Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl /
Petitgrainöl / Ysopöl, [103](#)
- Lavendula officinalis oleum, *siehe* Cistrosenöl
/ Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl /
Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl,
[103](#)
- Lemongrasöl, [281](#)
- Lemongrass bio, *siehe* Lemongrasöl, [281](#)
- Limettenöl, *siehe* Citronenöl / Limettenöl, [113](#)
- Limonis aetheroleum, *siehe* Citronenöl
/ Limettenöl, [113](#)
- Liniment-Salben, [287](#)
- Linola® Ö/W-Creme, *siehe* Liniment-Salben,
[287](#)
- Linola® Creme, *siehe* Liniment-Salben, [287](#)
- Linola® Fett, *siehe* Linola® Fett Creme /
Linola® H Fett N / Alfason®
Repair, [295](#)
- Linola® Fett Creme, *siehe* Linola® Fett
Creme / Linola® H Fett N /
Alfason® Repair, [295](#)
- Linola® Fett Creme / Linola® H Fett N /
Alfason® Repair, [295](#)

- Linola® H Fett N, *siehe* Linola® Fett Creme / Linola® H Fett N / Alfason® Repair, [295](#)
- Linola® Hautmilch, *siehe* Hydrophile Salben, [203](#)
- Linola® Sept, *siehe* Liniment-Salben, [287](#)
- Lipoderm® Lotion, *siehe* Hydrophile Salben, [203](#)
- Lipolotio urea 5% F Körperlotion, [301](#)
- Lygal® Kopfsalbe N 3%, [305](#)
- Lygal® Salbengrundlage, [309](#)
- Majoranöl, [315](#)
- Majoranae aetheroleum, *siehe* Majoranöl, [315](#)
- Majoransalbe, *siehe* Fettsalben, [175](#)
- Mandarinenöl, grün, [321](#)
- Manukaöl, [325](#)
- Melaleuca alternifolia oleum, *siehe* Teebaumöl, [465](#)
- Melisse 30 % (etherisches Öl), [331](#)
- Melissenöl, [335](#)
- Melissenöl, indisch, *siehe* Citronellöl, [109](#)
- Menthae piperitae aetheroleum, *siehe* Pfefferminzöl, [381](#)
- Muskatellersalbeiöl, *siehe* Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl, [103](#)
- Myrrhenöl, [339](#)
- Myrtenöl, *siehe* Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl, [103](#)
- Nachtkerzenölcreme 20%, *siehe* Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant® Kindercreme, [27](#)
- Nelkenöl, [343](#)
- Neribas® Creme, *siehe* Hydrophile Salben, [203](#)
- Neribas® Fettsalbe, *siehe* Fettsalben, [175](#)
- Neribas® Salbe, *siehe* Salbe Asche Basis / Neribas®, [409](#)
- Neroliöl, [347](#)
- Neuroderm® Pflege Lotio, *siehe* Hydrophile Salben, [203](#)
- Neuroderm® Pflegecreme, *siehe* Hydrophile Salben, [203](#)
- Neuroderm® Pflegecreme Lipo, [351](#)
- Niaouliöl, *siehe* Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl, [87](#)
- Niauliöl, *siehe* Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl, [87](#)
- Nicotin, [355](#)
- Nikotin, *siehe* Nicotin, [355](#)
- Nourivan™ Antiox, *siehe* Liniment-Salben, [287](#)
- Ocimum basilicum oleum, *siehe* Basilikumöl, [61](#)
- Oleum abies alba, *siehe* Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weisstannenöl, [185](#)
- Oleum angelicae (e radice), *siehe* Angelikawurzelöl, [37](#)
- Oleum aniba roseodora, *siehe* Rosenholzöl, [399](#)
- Oleum Anisi stellati, *siehe* Anisöl Bio, [43](#)
- Oleum anthemis nobilis, *siehe* Kamillenöl, röm., [249](#)
- Oleum Arganiae, *siehe* Arganöl, [49](#)
- Oleum artemisia vulgaris, *siehe* Beifußöl, [65](#)
- Oleum bergamottae, *siehe* Bergamottöl, [79](#)
- Oleum boswellia serrata, *siehe* Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weisstannenöl, [185](#)
- Oleum Cajeputi artificiale, *siehe* Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl, [87](#)
- Oleum cananga odorata, *siehe* Ylang-Ylangöl, [527](#)
- Oleum caryophylli, *siehe* Nelkenöl, [343](#)
- Oleum cedrus deodara, *siehe* Zedernholzöl, [531](#)
- Oleum cinnamomi ceylanici, *siehe* Zimtöl (Ceylon), [537](#)
- Oleum citri, *siehe* Citronenöl / Limettenöl, [113](#)
- Oleum citrus aurantifolia, *siehe* Citronenöl / Limettenöl, [113](#)
- Oleum citrus aurantium, *siehe* Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl, [103](#)
- Oleum citrus aurantium var. amara, *siehe* Neroliöl, [347](#)
- Oleum citrus bergamia, *siehe* Bergamottöl, [79](#)
- Oleum citrus paradisi, *siehe* Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl, [191](#)
- Oleum citrus sinensis, *siehe* Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl, [191](#)
- Oleum coriandri, *siehe* Thymianöl, weiß / Korianderöl, [481](#)
- Oleum cuminum cyminum, *siehe* Kreuzkümmelöl, [257](#)
- Oleum cupressus sempervirens, *siehe* Zypressenöl, [545](#)
- Oleum cymbopogon martinii, *siehe* Palmarosaöl Bio, [365](#)
- Oleum cymbopogon winterianus, *siehe* Citronellöl, [109](#)
- Oleum daucus carota, *siehe* Karottensamenöl, [253](#)
- Oleum eucalypti, *siehe* Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl /

- Rosmarinöl, [87](#)
- Oleum foeniculum vulgare var. dulce, *siehe* Fenchelöl, [167](#)
- Oleum gaultheria procumbens, *siehe* Wintergreenöl, [523](#)
- Oleum helichrysum italicum, *siehe* Immortelleöl, [229](#)
- Oleum hyssopus officinalis, *siehe* Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl, [103](#)
- Oleum juniperi e baccarae, *siehe* Wacholderbeeröl, [493](#)
- Oleum lavendula officinalis, *siehe* Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl, [103](#)
- Oleum leptospermum scoparium, *siehe* Manukaöl, [325](#)
- Oleum Majoranae, *siehe* Majoranöl, [315](#)
- Oleum melaleuca alternifolia, *siehe* Teebaumöl, [465](#)
- Oleum melaleuka viridiflora, *siehe* Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl, [87](#)
- Oleum mentha spicata, *siehe* Spearmintöl, [457](#)
- Oleum menthae piperitae dopp. rectific., *siehe* Pfefferminzöl, [381](#)
- Oleum myrrha, *siehe* Myrrhenöl, [339](#)
- Oleum neroli, *siehe* Neroliöl, [347](#)
- Oleum niaouli, *siehe* Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl, [87](#)
- Oleum ocimum basilicum, *siehe* Basilikumöl, [61](#)
- Oleum olibanum, *siehe* Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl, [185](#)
- Oleum origani cretici, *siehe* Spanischhopfenöl, [453](#)
- Oleum ormenis multicaulis, *siehe* Kamillenöl, marokkanisch, [245](#)
- Oleum palmarosae, *siehe* Palmarosaöl Bio, [365](#)
- Oleum pelargonium graveolens, *siehe* Rosen-Geranie-Öl Bio, [393](#)
- Oleum pini pumilionis, *siehe* Latschenkiefernöl, [275](#)
- Oleum pini sibiricum, *siehe* Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl, [185](#)
- Oleum pini silvestris, *siehe* Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl, [185](#)
- Oleum pinus cembra, *siehe* Zirbelkieferöl, [541](#)
- Oleum pogostemon cablin, *siehe* Patchouli Öl, [377](#)
- Oleum rosmarini, *siehe* Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl, [87](#)
- Oleum salviae, *siehe* Salbeiöl, [417](#)
- Oleum salviae sclarea, *siehe* Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl, [103](#)
- Oleum styrax tonkinensis, *siehe* Benzoe Siamöl 20%, [69](#)
- Oleum thymus vulgaris, *siehe* Thymianöl, rot, [475](#)
- Oleum vanillae planifoliae, *siehe* Parfümöl Vanille, [373](#)
- Oleum Vaseline album, *siehe* Weißes Vaselineöl, [519](#)
- Oleum vetiveria zizanioides, *siehe* Vetiver Bourbon Öl, [487](#)
- Oleum ylang-ylang, *siehe* Ylang-Ylangöl, [527](#)
- Oleum zingiber officinalis, *siehe* Ingweröl, [235](#)
- Optiderm® Lotion, *siehe* Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm® Lotion, [139](#)
- Orangen-Aroma, [359](#)
- Orangenöl, *siehe* Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl, [191](#)
- Oregano 31%, *siehe* Spanischhopfenöl, [453](#)
- Oreganoöl, *siehe* Spanischhopfenöl, [453](#)
- Origanumöl, *siehe* Spanischhopfenöl, [453](#)
- Ormenis multicaulis oleum, *siehe* Kamillenöl, marokkanisch, [245](#)
- Palmarosaöl Bio, [365](#)
- Panthenol-Salbe Lichtenstein, [369](#)
- Pappelsalbe, *siehe* Fettsalben, [175](#)
- Parfümöl Vanille, [373](#)
- Patchouli Öl, [377](#)
- Petitgrainöl, *siehe* Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl, [103](#)
- Pfefferminzöl, [381](#)
- Piceae aetheroleum, *siehe* Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl, [185](#)
- Pini pumilionis aetherolum, *siehe* Latschenkiefernöl, [275](#)
- Protegin® XN, *siehe* Fettsalben, [175](#)
- Ravensara (etherisches Öl), [387](#)
- Ravintsara (etherisches Öl), *siehe* Ravensara (etherisches Öl), [387](#)
- Retterspitz äußerlich, *siehe* Wasser und wässrige Lösungen, [509](#)
- Rosen-Geranie-Öl Bio, [393](#)
- Rosengeranie, *siehe* Rosen-Geranie-Öl Bio, [393](#)
- Rosenholzöl, [399](#)
- Rosmarin Campheröl, [405](#)

- Rosmarinöl, *siehe* Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl, [87](#)
- Rosmarini aetheroleum, *siehe* Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl, [87](#)
- Salbe Asche Basis / Neribas[®], [409](#)
- Salbeiöl, [417](#)
- Salicyl-Vaselin 10%, [421](#)
- Salvia officinalis oleum, *siehe* Salbeiöl, [417](#)
- Sandelholzöl, [425](#)
- Schafgarbenöl, [429](#)
- Sebexol[®] Basic pH 5 Rezepturgrundlage, *siehe* Sebexol[®] Rezepturgrundlage / Sebexol[®] Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber, [433](#)
- Sebexol[®] Creme-Lotio pH 5, *siehe* Sebexol[®] Rezepturgrundlage / Sebexol[®] Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber, [433](#)
- Sebexol[®] Rezepturgrundlage / Sebexol[®] Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber, [433](#)
- Siam-Benzoe (Lösung), [443](#)
- Solutio Cordes[®], [447](#)
- Spanischhopfenöl, [453](#)
- Spearmintöl, [457](#)
- Spiritus 70% rein / vergällt, *siehe* Ethanol 70% rein / vergällt, [151](#)
- Sternanisöl, *siehe* Anisöl Bio, [43](#)
- Stomahesive[®] Adhäsivpaste, [461](#)
- SyrSpend[®] SF pH4 Aromafrei, *siehe* Wasser und wässrige Lösungen, [509](#)
- SyrSpend[®] SF pH4 Kirscharoma, *siehe* Wasser und wässrige Lösungen, [509](#)
- Teebaumöl, [465](#)
- Thuja (etherisches Öl), [471](#)
- Thuja-Öl, *siehe* Thuja (etherisches Öl), [471](#)
- Thymian Linalool Bio, *siehe* Thymianöl, weiß / Korianderöl, [481](#)
- Thymianöl, rot, [475](#)
- Thymianöl, weiß / Korianderöl, [481](#)
- Thymianöl, weiss, *siehe* Thymianöl, weiß / Korianderöl, [481](#)
- Unguentum cereum, *siehe* Wachssalbe (stabilisiert), [497](#)
- Unguentum dimeticoni 10% SR, *siehe* Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm[®] Lotion, [139](#)
- Unguentum majoranae, *siehe* Fettsalben, [175](#)
- Unguentum Populi, *siehe* Fettsalben, [175](#)
- Vanille-Parfümöl, *siehe* Parfümöl Vanille, [373](#)
- Vanilleöl, *siehe* Parfümöl Vanille, [373](#)
- Vetiver Bourbon Öl, [487](#)
- Wacholderöl, *siehe* Wacholderbeeröl, [493](#)
- Wacholderbeeröl, [493](#)
- Wachssalbe (stabilisiert), [497](#)
- Warzensalbe InfectoPharm[®] (NRF 11.31), [503](#)
- Wasser, *siehe* Wasser und wässrige Lösungen, [509](#)
- Wasser und wässrige Lösungen, [509](#)
- Weißes Vaselinöl, [519](#)
- Weißtannenöl, *siehe* Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl, [185](#)
- Weihrauchöl, *siehe* Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl, [185](#)
- Wintergrünöl, *siehe* Wintergreenöl, [523](#)
- Wintergreenöl, [523](#)
- Wofacutan Waschlotion, *siehe* Sebexol[®] Rezepturgrundlage / Sebexol[®] Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber, [433](#)
- Ylang-Ylang extra, *siehe* Ylang-Ylangöl, [527](#)
- Ylang-Ylangöl, [527](#)
- Ysopöl, *siehe* Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl, [103](#)
- Zedernöl, *siehe* Zedernholzöl, [531](#)
- Zedernholzöl, [531](#)
- Zimtöl (Ceylon), [537](#)
- Zimtrinde 60%, *siehe* Zimtöl (Ceylon), [537](#)
- Zimtrindeöl, *siehe* Zimtöl (Ceylon), [537](#)
- Zingiber officinalis oleum, *siehe* Ingweröl, [235](#)
- Zirbelkieferöl, [541](#)
- Zitrone, *siehe* Citronenöl / Limettenöl, [113](#)
- Zypresenöl, [545](#)