

Validierungsdokumentation
Spezifische Klasse 26188

HiperScan GmbH

11. März 2020

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	5
Kontext dieses Dokuments	5
Kriterien für die Aufnahme von Substanzen	6
Validierungskonzept	7
Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen	7
Besonderheiten einzelner Substanzklassen	10
Aussagekraft der Prüfung mit <i>Apo-Ident</i>	11
Fazit	11
Begriffserklärung	13
Zusammenfassung	17
Validierproben	17
Ergebnis der Validierung	17
Validierungsberichte	19
Amygdalin	19
Amygdalin, Bittermandelextrakt 98%	23
Calciumcolaminphosphat	27
Desoxycholsäure	31
Dimercaptobernsteinsäure	35
Glycyrrhizinsäure	39
Griffonia Extrakt	43
L-Carnitin Hydrochlorid	47
L-Carnitintartrat	51
Mg-Ca-K-colaminphosphat	55
Anhang	59
Zusätzliche Kalibrierproben (<i>Typ A</i>)	59
Zusätzliche Validierproben (<i>Typ B</i>)	103
Zusätzliche Validierproben (<i>Typ C</i>)	105
Anforderungen an die Validierung	107
Konformität von <i>Apo-Ident</i> mit dem <i>Europäischen Arzneibuch</i>	108
Literatur	109
Index	111

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 *Spezifische Klasse 26188*.

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 *Spezifische Klasse 26188*. Zu jeder veröffentlichten Version der Referenzdatenbank wird für alle enthaltenen Substanzklassen eine Validierungsdokumentation erstellt.

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

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

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

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

Validierungskonzept

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

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

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

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

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

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

Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen

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

1. Sammeln der Referenzspektren (Kalibrierprobe)

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

2. Generieren der chemometrischen Modelle (Kalibrierung)

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

- f) Wird eines der Kriterien verletzt (d) *Unterschrittener Mindestabstand zwischen zwei Substanzen* oder (e) *Eine Substanz wird als eine andere identifiziert*, entscheidet der Entwickler der Datenbank, welche der folgenden Optionen er anwendet:
- Er nimmt beide Substanzen aus der Datenbank. (Die Spektren bleiben in der Validierung und dürfen auch in den Aufbau eingehen. Sie werden aber nicht zur Prüfung angeboten.)
 - Er bildet eine Substanzgruppe mehrerer nicht sicher trennbarer Substanzen. Dann ist das Ergebnis mehrdeutig: Das chemometrische Modell stellt fest, dass es sich bei der Probe um eine der Substanzen aus der Gruppe handelt und dass es sich um keine andere Substanz handelt. Es kann aber nicht sagen, um welche der Substanzen es sich handelt. Um die eindeutige Identität festzustellen, muss der Anwender eine geeignete ergänzende Prüfung durchführen.
 - Er erstellt ein weiteres *chemometrisches Modell* mit geringerem Umfang, in das mindestens alle Substanzen der nicht sicher trennbaren Substanzgruppe eingehen (Zweite-Stufe-Modell). Zweite-Stufe-Modelle werden nur aufgerufen, wenn die erste Stufe festgestellt hat, dass es sich nur um eine der Substanzen handeln kann, die in den Aufbau der Zweiten Stufe eingegangen ist.
- 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 *Spezifische Klasse 26188* 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 herstellereigenen 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 Prüfmethode fest und stellt Herstellerzertifikate nach *ApBetrO* §§6,11 zur Verfügung, so kann die *HiperScan GmbH* die Substanz zukünftig in die Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)* neu aufnehmen.)

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

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

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

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

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

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

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

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

Aussagekraft der Prüfung mit *Apo-Ident*

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

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

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

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

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

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

Fazit

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

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

Begriffserklärung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

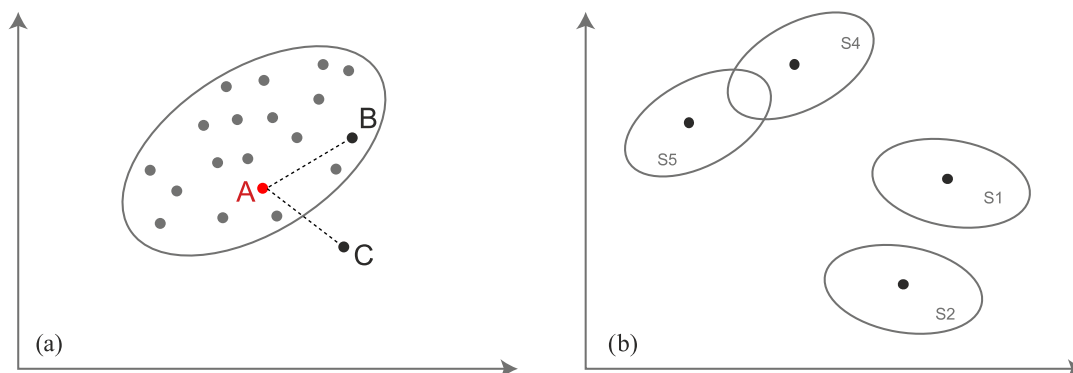


Abbildung 1: (a) Der *Mahalanobis-Abstand* von *A* zu *B* ist kleiner als von *A* zu *C*. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich. (b) Der *Mahalanobis-Abstand* zwischen den beiden Messserien *S₄* und *S₅* ist kleiner als zwischen *S₁* und *S₂*. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich.

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

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

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

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

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

Zusammenfassung

Zur Validierung der Substanzklasse *Spezifische Klasse 26188* wurden insgesamt 109 323 Spektren von 1930 verschiedenen Chargen von insgesamt 391 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
Spezifische Klasse 26188	10	20	960
Arzneistoffe Fest	350	1799	99 958
BtM - Arzneistoffe Fest	15	75	6951
Drogen	15	18	800

Aus Kategorie *A* wurden insgesamt 108 669 Spektren von 1912 Chargen von 390 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

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

Substanzklasse	Substanzen	Chargen	Spektren
Spezifische Klasse 26188	10	14	649

Aus Kategorie *B* wurden insgesamt 649 Spektren von 14 Chargen von 10 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
Spezifische Klasse 26188	2	5	5

Aus Kategorie *C* wurden insgesamt 5 Spektren von 5 Chargen von 2 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob alle in der Substanzklasse *Spezifische Klasse 26188* 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 *Spezifische Klasse 26188* 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	960	0	1 085 730
Typ B	0	339	270	5881
Typ C	0	5	0	45

Alle in der Substanzklasse *Spezifische Klasse 26188* 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 08 %)	100,000 00 % (> 99,158 93 %)
Typ B	100,000 00 % (> 99,874 73 %)	50,101 97 % (> 49,493 36 %)
Typ C	100,000 00 % (> 79,166 67 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto 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	Amygdalin
Substanzklasse	Spezifische Klasse 26188
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	23000-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Amygdalin; Amygdalinum; Laetrile

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Amygdalin	1	2	0

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Flora Apothek. . .	Amygdalin	13121802	21105	40	1405619

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 109 323 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Amygdalin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 108 629 Spektren aus insgesamt 1911 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Amygdalin*.
- 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
abcr GmbH	Amygdalin	1310927	21337	40
abcr GmbH	Amygdalin	1310579	21343	40

- 569 Spektren aus insgesamt 12 Chargen von 9 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden

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

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Amygdalin*.
- 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.
- 5 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen von 2 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	40	0	108 629
Typ B	0	0	80	569
Typ C	0	0	0	5

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9909 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 98,6902 %)	0,0000 % (\geq 0,0000 %)
Typ C	k.A. (k.A.)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Amygdalin* in der Substanzklasse *Spezifische Klasse 26188* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Levothyroxin-Natrium	24,35	–
Natriumcromoglicat	33,94	–
Vancomycinhydrochlorid	38,75	–
Natriumtetraborat	42,06	–
Oxytetracyclinhydrochlorid	44,38	–
Hydrochlorothiazid	55,84	–

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
21105	21105	0,00	31,35

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	Amygdalin, Bittermandelextrakt 98%
Substanzklasse	Spezifische Klasse 26188
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	21929-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Amygdalin, Bittermandelextrakt 98%

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Amygdalin, Bittermandelextrakt 98%* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Amygdalin, Bittermandelextrakt 98%	2	1	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Amygdalin, Bittermandelextrakt 98%* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Amygdalin, Bittermandelextrakt 98%* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Auropure Life...	Amygdalin, Bitte...	PA02099-17102131	24431	40	beim Lieferant
Safic-Alcan	Amygdalin, Bitte...	BAE150902	21929	60	beim Lieferant
Safic-Alcan	Amygdalin, Bitte...	BAE150902	21930	60	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 109 323 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Amygdalin, Bittermandelextrakt 98%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 108 509 Spektren aus insgesamt 1910 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 30 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Amygdalin, Bittermandelextrakt 98%*.
- 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
Auropure LifeScience	Amygdalin, Bittermandelextra...	PA02099-160822	23605	30

- 619 Spektren aus insgesamt 13 Chargen von 9 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Amygdalin, Bittermandeleextrakt 98%*.
- 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.
- 5 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen von 2 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Amygdalin, Bittermandeleextrakt 98%* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Amygdalin, Bittermandeleextrakt 98%* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	108 509
Typ B	0	30	0	619
Typ C	0	0	0	5

Die Substanz/Substanzgruppe *Amygdalin, Bittermandeleextrakt 98%* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 98,8445 %)	100,0000 % (> 80,0000 %)
Typ C	k.A. (k.A.)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Amygdalin, Bittermandelextrakt 98%* in der Substanzklasse *Spezifische Klasse 26188* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Levothyroxin-Natrium	18,80	–
Vancomycinhydrochlorid	29,10	–
Hydrochlorothiazid	39,59	–
Natriumcromoglicat	48,28	–
Oxytetracyclinhydrochlorid	55,67	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Amygdalin, Bittermandelextrakt 98%* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
21929	21929	0,00	20,31
21930	21930	0,00	21,64
24431	24431	0,00	21,52

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Calciumcolaminphosphat
Substanzklasse	Spezifische Klasse 26188
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20536-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Calciumcolaminphosphat; Calcium Ethanolamine Phosphate; Calcium-EAP

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Calciumcolaminphosphat	3	1	0

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Flora Apothek...	Calciumcolaminph...	14384	21112	40	beim Lieferant
Th. Geyer	Calciumcolaminph...	33299	22337	60	beim Lieferant
Th. Geyer	Calciumcolaminph...	66606	24432	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 109 323 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumcolaminphosphat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 108 529 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumcolaminphosphat*.
- 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
Th. Geyer	Calciumcolaminphosphat	36986	24110	40

- 609 Spektren aus insgesamt 13 Chargen von 9 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Calciumcolaminphosphat*.
- 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.
- 5 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen von 2 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	108 529
Typ B	0	31	9	609
Typ C	0	0	0	5

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 98,7828 %)	77,5000 % (> 70,0000 %)
Typ C	k.A. (k.A.)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Calciumcolaminphosphat* in der Substanzklasse *Spezifische Klasse 26188* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Riboflavinphosphat-Natrium	27,06	–
Carbomer 35000 / 50000	28,36	–
Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig	29,00	–
Magnesiumcitrat	30,08	–
Gentamicinsulfat	35,17	–
Mg-Ca-K-colaminphosphat	35,55	–
Dihydrocodeinhydrogentartrat	36,21	–
L-Glutathion	41,06	–
Levothyroxin-Natrium	43,30	–
Ambroxolhydrochlorid	46,85	–

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
21112	21112	0,00	35,55
22337	22337	0,00	27,87
24432	24432	0,00	47,50

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Desoxycholsäure
Substanzklasse	Spezifische Klasse 26188
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20412-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Desoxycholsäure; Deoxycholic acidum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Desoxycholsäure	2	1	3

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Desoxycholsäure	1305051-01	22575	40	beim Lieferant
New Zealand P...	Desoxycholsäure	0416720	24875	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 109 323 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Desoxycholsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 108 589 Spektren aus insgesamt 1910 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Desoxycholsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Desoxycholsäure	14A02-B32-303429	21967	60
Fagron	Desoxycholsäure	14A02-B32-303429	23014	40

- 549 Spektren aus insgesamt 13 Chargen von 9 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Desoxycholsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Desoxycholsäure	13J21-N14	1
Gehe	Desoxycholsäure	2012060253	1
GEHE 21.10.2014	Desoxycholsäure	13F13-N06	1
Euro OTC	Desoxycholsäure	1305051-01	1

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen von 1 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	108 589
Typ B	0	100	0	549
Typ C	0	4	0	1

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 98,6717 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	k.A. (k.A.)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Desoxycholsäure* in der Substanzklasse *Spezifische Klasse 26188* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Menthol	33,58	–
Sojalecithin (Instantform)	40,17	–
Palmitoylascorbinsäure	54,85	–

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
22575	22575	0,00	35,13
24875	24875	0,00	34,43

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Dimercaptobernsteinsäure
Substanzklasse	Spezifische Klasse 26188
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	21345-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Dimercaptobernsteinsäure; 2,3-Dithioweinsäure; DMSA; meso-2,3-Dimercaptobernsteinsäure

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Dimercaptobernsteinsäure	1	2	1

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Safic-Alcan	Dimercaptobernst...	20170210	23604	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 109 323 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dimercaptobernsteinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 108 629 Spektren aus insgesamt 1911 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 79 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dimercaptobernsteinsäure*.
- 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
abcr GmbH	Dimercaptobernsteinsäure	1005874	21345	39
Safic-Alcan	Dimercaptobernsteinsäure	20180130	24109	40

- 570 Spektren aus insgesamt 12 Chargen von 9 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden

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

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Dimercaptobernsteinsäure*.
- 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
Dr. Behr	Dimercaptobernsteinsäure	WE14020002	1

- 4 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen von 1 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	40	0	108 629
Typ B	0	58	21	570
Typ C	0	1	0	4

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9909 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 98,6914 %)	73,4177 % (> 69,6203 %)
Typ C	k.A. (k.A.)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dimercaptobernsteinsäure* in der Substanzklasse *Spezifische Klasse 26188* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bismutgallat, basisches	87,87	–

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
23604	23604	0,00	112,81

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	Glycyrrhizinsäure
Substanzklasse	Spezifische Klasse 26188
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	23001-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Glycyrrhizinsäure; Acidum glycyrrhiza

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Glycyrrhizinsäure	1	1	0

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Flora Apothek...	Glycyrrhizinsäure	10588	24175	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 109 323 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glycyrrhizinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 108 629 Spektren aus insgesamt 1911 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Glycyrrhizinsäure*.
- 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
abcr GmbH	Glycyrrhizinsäure	1222024	21344	40

- 609 Spektren aus insgesamt 13 Chargen von 9 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse

im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Glycyrrhizinsäure*.
- 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.
- 5 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen von 2 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	40	0	108 629
Typ B	0	0	40	609
Typ C	0	0	0	5

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9909 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 98,7828 %)	0,0000 % (≥ 0,0000 %)
Typ C	k.A. (k.A.)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Glycyrrhizinsäure* in der Substanzklasse *Spezifische Klasse 26188* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bacitracin	18,11	–
Cyanocobalamin	25,17	–
Calciumcitrat-Tetrahydrat	25,33	–
Methylcobalamin	25,97	–
Minoxidil	36,95	–
Magnesiumcitrat	40,22	–
L-Glutathion	45,43	–
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	46,45	–
Estradiol-Hemihydrat	49,45	–
Nystatin	50,43	–

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
24175	24175	0,00	18,11

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Griffonia Extrakt
Substanzklasse	Spezifische Klasse 26188
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	23002-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Griffonia Extrakt; Griffonia Seed Extract; Griffonia simplicifolia

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Griffonia Extrakt	3	1	0

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Griffonia Extrakt	1205027	21109	40	beim Lieferant
Euro OTC	Griffonia Extrakt	1705007	23420	40	20170601*
Euro OTC	Griffonia Extrakt	1905017	24808	40	20190709*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 109 323 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Griffonia Extrakt*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 108 549 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Griffonia Extrakt*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Griffonia Extrakt	1810009	24303	40

- 609 Spektren aus insgesamt 13 Chargen von 9 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Griffonia Extrakt*.
- 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.
- 5 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen von 2 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	108 549
Typ B	0	0	40	609
Typ C	0	0	0	5

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 98,7828 %)	0,0000 % (≥ 0,0000 %)
Typ C	k.A. (k.A.)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Griffonia Extrakt* in der Substanzklasse *Spezifische Klasse 26188* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	27,35	–
Paracetamol	32,47	–
Oxytetracyclinhydrochlorid	49,21	–
Sulfogaiacol-Hydrat	51,35	–

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
24808	24808	0,00	50,01
21109	21109	0,00	59,43
23420	23420	0,00	32,47

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	L-Carnitin Hydrochlorid
Substanzklasse	Spezifische Klasse 26188
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20356-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

L-Carnitin Hydrochlorid; L-Carnitin HCL; L-Carnitine hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Carnitin Hydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
L-Carnitin Hydrochlorid	1	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *L-Carnitin Hydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Dr. Behr	L-Carnitin Hydro...	WE11030091	21569	60	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 109 323 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 60 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Carnitin Hydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 108 609 Spektren aus insgesamt 1911 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Carnitin Hydrochlorid*.
- 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 und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.
- 649 Spektren aus insgesamt 14 Chargen von 10 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Carnitin Hydrochlorid*.
- 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.
- 5 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen von 2 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	60	0	108 609
Typ B	0	0	0	649
Typ C	0	0	0	5

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 98,8641 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	k.A. (k.A.)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *L-Carnitin Hydrochlorid* in der Substanzklasse *Spezifische Klasse 26188* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Folsäure-Hydrat	53,54	–

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
21569	21569	0,00	67,51

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	L-Carnitintartrat
Substanzklasse	Spezifische Klasse 26188
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	21107-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

L-Carnitintartrat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Carnitintartrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
L-Carnitintartrat	3	3	0

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Dr. Behr	L-Carnitintartrat	WE11060069	21107	40	beim Lieferant
Dr. Behr	L-Carnitintartrat	WE15080050	22265	60	beim Lieferant
Euro OTC	L-Carnitintartrat	1302017-01	21206	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 109 323 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Carnitintartrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 108 529 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	L-Carnitintartrat	1708023	23697	40
Pharmorgana	L-Carnitintartrat	1000160672	22957	40
Pharmorgana	L-Carnitintartrat	1000170113	24108	40

- 529 Spektren aus insgesamt 11 Chargen von 9 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Carnitintartrat*.
- 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.
- 5 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen von 2 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	108 529
Typ B	0	120	0	529
Typ C	0	0	0	5

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 98,6593 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	k.A. (k.A.)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *L-Carnitintartrat* in der Substanzklasse *Spezifische Klasse 26188* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Levothyroxin-Natrium	49,29	–
Ambroxolhydrochlorid	67,31	–

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
21107	21107	0,00	54,43
21206	21206	0,00	60,08
22265	22265	0,00	53,80

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Mg-Ca-K-colaminphosphat
Substanzklasse	Spezifische Klasse 26188
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	20423-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Mg-Ca-K-colaminphosphat; Multi-Mineral Ethanolamine Phosphate Formula B

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mg-Ca-K-colaminphosphat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Mg-Ca-K-colaminphosphat	3	1	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Mg-Ca-K-colaminphosphat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Th. Geyer	Mg-Ca-K-colaminp...	36985	22336	60	beim Lieferant
Th. Geyer	Mg-Ca-K-colaminp...	46816	22814	40	beim Lieferant
Th. Geyer	Mg-Ca-K-colaminp...	80919	24433	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 109 323 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mg-Ca-K-colaminphosphat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 108 529 Spektren aus insgesamt 1909 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mg-Ca-K-colaminphosphat*.
- 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
Th. Geyer	Mg-Ca-K-colaminphosphat	54610	23202	40
Th. Geyer	Mg-Ca-K-colaminphosphat	54610	23603	40

- 569 Spektren aus insgesamt 13 Chargen von 9 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Mg-Ca-K-colaminphosphat*.
- 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.
- 5 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen von 2 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	108 529
Typ B	0	0	80	569
Typ C	0	0	0	5

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9908 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 98,6902 %)	0,0000 % (\geq 0,0000 %)
Typ C	k.A. (k.A.)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Mg-Ca-K-colaminphosphat* in der Substanzklasse *Spezifische Klasse 26188* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Calciumcolaminphosphat	25,56	–
Carbomer 35000 / 50000	34,79	–
Magnesiumcitrat	40,43	–
Ambroxolhydrochlorid	41,63	–
Dihydrocodeinhydrogentartrat	48,53	–
Riboflavinphosphat-Natrium	50,67	–

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
22814	22814	0,00	25,56
24433	24433	0,00	37,69
22336	22336	0,00	37,29

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.

Anhang A: Zusätzliche Kalibrierproben (Typ A)

In die Generierung des [chemometrischen Modells](#) gehen auch Spektren von Substanzen ein, die nicht mit diesem Modell identifiziert werden können. Dies hat den Zweck, dass Substanzen, die das Modell nicht erkennen soll, auch sicher abgewiesen werden. Die Spektren dieser Proben gehen als *Typ A* in die Validierung ein. Sie wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen.

Die Proben stammen aus 2309 Chargen. Daran wurden 107 709 Spektren aufgenommen. Die Kalibrierspektren von Substanzen, die mit dem Modell identifiziert werden können, sind bei den einzelnen Substanzen jeweils im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet und tauchen in dieser Liste nicht noch einmal auf.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlorid	16357904	40	1707616
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlorid	16357904	40	20170324
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlorid	190219	40	20190312*
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlorid	13K27-N02	40	20131125
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlorid	17A12-B07-332960	40	20170131
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlorid	17A12-B07-332960	40	20170131
Caelo	Acetylcystein	12299020	40	20121026
Caelo	Acetylcystein	161398	60	20160520*
Euro OTC	Acetylcystein	1208026-01	60	20121116
Euro OTC	Acetylcystein	1510016	60	20151116*
Euro OTC	Acetylcystein	1610011	40	20161107*
Fagron	Acetylcystein	15C16-B06-308039	40	20150402
Caelo	Acetylsalicylsäure	13297509	40	20131014
Caelo	Acetylsalicylsäure	161316	40	20160825*
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1307024-01	45	20130904
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1407026-01	60	20140801
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1601042	40	20160204*
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1608037	40	20160921*
Fagron	Acetylsalicylsäure	14E02-B04-297099	40	20140515
Fagron	Aciclovir	13B04-B40-294559	60	AR-15-FG-002570-01
Fagron	Aciclovir	13B04-B40-302333	60	20131217
Fagron	Aciclovir	14G07-B05-296462	60	20140728
Euro OTC	Aescin, wasserlöslich	1310020-01	40	AR-15-FG-005777-01
Euro OTC	Aescin, wasserlöslich	1506038	60	20150708*
Euro OTC	Aescin, wasserlöslich	1605021	40	20160609*
Fagron	Aescin, wasserlöslich	12K22-N13	40	20121127
Fagron	Aescin, wasserlöslich	12I07-B40-306607	40	1610369
Fagron	Albendazol	12J25-B40-293217	45	AR-15-FG-002571-01
Fagron	Albendazol	14B05-B41-299704	60	20140430
Fagron	Albendazol	16B04-B06-322057	40	20160302
Audor	Alfatradiol	AP33-16-I-62P2985A	40	20161017
Audor	Alfatradiol	AP33-18-I-68P3620A	40	20180804
Caelo	Alfatradiol	13201601	120	20130812
Caelo	Alfatradiol	13201601	60	20130812
Caelo	Alfatradiol	191599	40	20190812*
Euro OTC	Alfatradiol	1404001-01	50	1509288
Euro OTC	Alfatradiol	1603019	40	20160419*
Euro OTC	Alfatradiol	1404001-01	60	1509288
Euro OTC	Alfatradiol	1603019	40	20160419*
Fagron	Alfatradiol	13G19-N06	40	1402683
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08-323877	40	20151117
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08-323877	40	20151117

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08-323877	40	20151117
Caelo	Allantoin	162289	40	20160815*
Caelo	Allantoin	172346	40	20171019*
Caelo	Allantoin	172346	40	20171019*
Euro OTC	Allantoin	1406011-01	60	20140718
Euro OTC	Allantoin	1609012	40	20161006*
Euro OTC	Allantoin	1609012-01	40	20161006
Euro OTC	Allantoin	1406011-04	40	20170213
Fagron	Allantoin	13I03-B05	40	20130927
Fagron	Allopurinol	14E15-B05-307746	60	AR-16-FG-004367-01
Fagron	Allopurinol	14E15-B05-315557	60	20140611
Fagron	Allopurinol	14E15-B05-307746	40	20140611
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat	1110021-02	40	20120104
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat	1305032-01	60	AR-15-FG-001194-01
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat	1507001	60	20130708*
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat	1603046	40	20160429*
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat	1907033	40	20190820*
Fagron	alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat	13H30-B02-287169	60	AR-15-FG-006388-01
Fagron	alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat	14B03-B04-295113	60	20140224
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	161996	40	20160810*
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	171582	40	20170607*
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	11110008-01	40	1401146
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1311032-01	40	20131219
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1509032	60	20151027*
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1601008	60	20160119*
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1602015	60	20160217*
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1604035	40	20160428*
Fagron	Ambroxolhydrochlorid	13I24-N02	40	20131017
Fagron	Ambroxolhydrochlorid	19E01-B02-361735	40	20190606
Caelo	Amfetaminsulfat	13344603	40	0814J-03361
Caelo	Amfetaminsulfat	16153902	40	2017A-03361
Caelo	Amfetaminsulfat	13344603	60	0814J-03361
Fagron	Amfetaminsulfat	13G08-N11	40	0814K-03361
Fagron	Amfetaminsulfat	15L01-B05-315291	60	1316Q-03361
Fagron	Amfetaminsulfat	13G08-N11	60	0814K-03361
Fagron	Amfetaminsulfat	15L01-B05-315291	60	1316Q-03361
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	67002	40	0814I-03361
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	067043	40	2017C-03361
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	67002	60	0814I-03361
Caelo	Amifampridin	17251208	40	20171117
Fagron	Amifampridin	13F05-N01	41	20130606
Fagron	Amifampridin	16A22-B04-317264	60	20160204
Inresa	Amifampridin	0631350001	60	8899
Inresa	Amifampridin	33-15-IV-56P2749B	40	20160822
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	16C31-B01-325540	40	20160425
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	18A16-B06-348643	40	1909242
Inresa	Amitriptylinhydrochlorid	005669/17112016	40	1705099
Inresa	Amitriptylinhydrochlorid	005669/06022017	40	20160524
Euro OTC	Amphotericin B	1305033-02	40	1403224
Euro OTC	Amphotericin B	1512026-01	40	20160121
Fagron	Amphotericin B	13I16-N02	40	1508271
Fagron	Amphotericin B	13I16-N02	60	20130911
Fagron	Amphotericin B	16L06-B04-333234	40	20170103

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion	14141901	120	AR-15-FG-006809-01
Caelo	Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion	15413201	40	AR-17-FG-000844-01
Caelo	Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion	181860	40	20180725*
Euro OTC	Arginin	1604003	40	20160425*
Euro OTC	Arginin	1608031	40	20160916*
Euro OTC	Arginin	1702014	40	20170316*
Fagron	Arginin	13J28-B02	40	AR-15-FG-008045-01
Fagron	Arginin	16H24-B04-335673	40	20161010
Euro OTC	Argininhydrochlorid	L1103042-01	40	20110325
Euro OTC	Argininhydrochlorid	L1212009-01	40	1402430
Euro OTC	Argininhydrochlorid	1306023-01	60	AR-15-FG-008412-01
Euro OTC	Argininhydrochlorid	1603033	40	20160425*
Euro OTC	Argininhydrochlorid	1610042	40	20161128*
Euro OTC	Argininhydrochlorid	1904014	40	20190509*
Caelo	Ascorbinsäure	12350011	40	20121122
Caelo	Ascorbinsäure	163452	40	20170125*
Caelo	Ascorbinsäure	171358	40	20170524*
Caelo	Ascorbinsäure	171358	40	20170524*
Euro OTC	Ascorbinsäure	1607025	40	20160801*
Euro OTC	Ascorbinsäure	1605024	40	20160617*
Euro OTC	Ascorbinsäure	1609015	40	20161006*
Euro OTC	Ascorbinsäure	1612018	40	20170109*
Fagron	Ascorbinsäure	13G29-B07	40	1410500
Caelo	Atropinsulfat	11180602	30	1405538
Caelo	Atropinsulfat	13173808	40	1403483
Caelo	Atropinsulfat	13357405	50	1504594
Caelo	Atropinsulfat	14336806	60	1510209
Caelo	Atropinsulfat	15301601	60	20150930
Caelo	Atropinsulfat	14336806	60	1510209
Caelo	Atropinsulfat	15301601	60	20150930
Fagron	Atropinsulfat	16G20-B06-328437	40	20160823
Fagron	Bacitracin	13A-03-N11	40	1401189
Fagron	Bacitracin	14A21-B09-292909	60	1511741
Fagron	Bacitracin	14E23-B03-296243	60	1503715
Fagron	Bacitracin	15C12-B06-309185	60	20150324
Fagron	Bacitracin	15C12-B06-309185	60	9466
Fagron	Bacitracin	16B17-B03-322939	40	20160421
Fagron	Barbital-Natrium	12F27-N02	40	0814I-07775
Fagron	Barbital-Natrium	14K14-B04-303353	60	1516I-07775
Fagron	Barbital-Natrium	12F27-N02	60	0814I-07775
Fagron	Barbital-Natrium	14K14-B04-303353	60	1516I-07775
Euro OTC	Beclometasondipropionat	1203022-03	55	1509281
Euro OTC	Beclometasondipropionat	1203022-03	60	20120424
Euro OTC	Beclometasondipropionat	1502032	40	20150327*
Euro OTC	Beclometasondipropionat	1502032	30	20150327*
Fagron	Beclometasondipropionat	13I05-N03	60	1511689
Fagron	Beclometasondipropionat	13E02-B40-293328	40	20140508
Fagron	Beclometasondipropionat	13E02-B40-296353	60	20140508
Fagron	Beclometasondipropionat	13E02-B40-296353	29	20140508
Caelo	Benzocain	12341904	40	1411055
Caelo	Benzocain	13213509	60	1706017
Fagron	Benzocain	14G02-B01-306980	40	20140723
Fagron	Benzocain	16D13-B01-342411	40	1807429
Caelo	Benzoessäure	13391310	60	20131216
Caelo	Benzoessäure	15084614	40	20150318
Caelo	Benzoessäure	15084611	40	20150318
Caelo	Benzoessäure	15084614	40	1707644

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Benzoessäure	15084614	40	20150318
Audor	Benzydamhydrochlorid	AP300111801004B	40	20180418
Fagron	Benzydamhydrochlorid	14I30-B04-300713	45	AR-15-FG-015977-01
Fagron	Benzydamhydrochlorid	15I17-B02-315060	60	20151211
Caelo	Betain-Monohydrat	12336602	40	1403327
Fagron	Betain-Monohydrat	14I26-B06-309878	60	20141212
Fagron	Betain-Monohydrat	18H13-B01-355585	40	20180907
Fagron	Betamethason, mikronisiert	12D26-N08	40	1402096
Fagron	Betamethason, mikronisiert	13H08-N06	60	1411037
Fagron	Betamethason, mikronisiert	11H31-B06-288219	40	1608324
Sigma-Aldrich	Betamethasonacetat	LRAA8500	40	CRS
Sigma-Aldrich	Betamethasondihydro- genphosphat-Dinatrium	MKBS9676V	40	CRS
Caelo	Betamethasondipropionat, mikronisiert	13372501	40	AR-15-FG-005428-01
Caelo	Betamethasondipropionat, mikronisiert	13236803	50	20130730
Caelo	Betamethasondipropionat, mikronisiert	13236803	40	20130730
Caelo	Betamethasondipropionat, mikronisiert	13372501	45	AR-15-FG-005428-01
Caelo	Betamethasondipropionat, mikronisiert	13236803	46	20130730
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mikronisiert	1311023-01	60	1505455
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mikronisiert	1601034	45	20160204*
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mikronisiert	1311023-01	46	1505455
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mikronisiert	1601034	45	20160204*
Fagron	Betamethasondipropionat, mikronisiert	13I17-N05	40	1401377
Fagron	Betamethasondipropionat, mikronisiert	13I17-N05	80	20130926
Fagron	Betamethasondipropionat, mikronisiert	16C04-B03-324513	40	20160421
Fagron	Betamethasondipropionat, mikronisiert	16C04-B03-324513	39	20160421
Caelo	Betamethasonvalerat	13091213	40	20130506
Caelo	Betamethasonvalerat	13225507	54	1706018
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1208014-01	40	20120928
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1406019-01	60	20140725
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1510037	60	20151215*
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1610010	40	20161116*
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1811008	40	20181207*
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1510037	30	20151215*
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1811008	30	20181207*
Fagron	Betamethasonvalerat	12K07-N23	40	20121119
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288243	60	20131210
Fagron	Betamethasonvalerat	13K05-B08-292651	60	1511154
Caelo	Bifonazol	15152701	40	20150703
Caelo	Bifonazol	15152702	40	20150703
Caelo	Bifonazol	15152702	40	20150703
Caelo	Bifonazol	151527	40	20150703*
Euro OTC	Bifonazol	1206027-01	40	1312397
Euro OTC	Bifonazol	1401031-01	60	20140220
Euro OTC	Bifonazol	1510001	60	20151203*
Fagron	Bifonazol	12G11-N09	40	20120807
Fagron	Bifonazol	16D07-B10-324381	40	20160419

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Biotin	16164313	40	20160616
Caelo	Biotin	16164313	40	20160216
Caelo	Biotin	163432	40	20170119*
Caelo	Biotin	163432	40	20170119*
Euro OTC	Biotin	1402028-01	60	20140404
Euro OTC	Biotin	1508030	60	20150925*
Euro OTC	Biotin	1610003	40	20161110*
Fagron	Biotin	13K29-N02	40	20131204
Fagron	Biotin	17K20-B03-351524	40	20180108
Caelo	Bismutgallat, basisches	13179105	40	1412254
Caelo	Bismutgallat, basisches	13179105	60	20130701
Caelo	Bismutgallat, basisches	170041	40	20170214*
Caelo	Bismutgallat, basisches	17004102	40	20170214
Fagron	Bismutgallat, basisches	15B02-B04-309481	40	20150226
Fagron	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-317883	40	20151102
Caelo	Borsäure	14133119	60	20140509
Caelo	Borsäure	15425112	40	20160104
Caelo	Borsäure	170613	40	20170316*
Fagron	Borsäure	13I04-N06	40	20130920
Fagron	Borsäure	15L09-B07-322988	40	20151222
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11351704	40	AR-15-FG-005286-01
Caelo	Budesonid, mikronisiert	161431	40	20160606*
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344004	40	20151116
Caelo	Budesonid, mikronisiert	161431	25	20160606*
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344004	23	20151116
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	1311022-01	60	20140113
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	1604018	40	20160509*
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	1311022-01	37	20140113
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	1604018	23	20160509*
Fagron	Budesonid, mikronisiert	16J04-B01-326581	40	20161026
Fagron	Budesonid, mikronisiert	16J04-B01-326581	40	20161026
Fagron	Budesonid, mikronisiert	18C15-B03-355399	40	20180409
Fagron	Budesonid, mikronisiert	16J04-B01-326581	30	20161026
Caelo	Butylhydroxytoluol	13354602	40	20131105
Caelo	Butylhydroxytoluol	13354604	40	AR-15-FG-007846-02
Caelo	Butylhydroxytoluol	15172103	60	20150529
Caelo	Butylhydroxytoluol	15172103	60	20150529
Caelo	Butylhydroxytoluol	15172103	60	20150529
Caelo	Butylhydroxytoluol	190749	40	20190405*
Fagron	Butylscopolaminiumbromid	12K01-N07	40	1406057
Fagron	Butylscopolaminiumbromid	12K01-N07	40	20121102
Fagron	Butylscopolaminiumbromid	13K22-N03	40	20131126
Fagron	Butylscopolaminiumbromid	15I09-B04-312245	60	20150921
Fagron	Butylscopolaminiumbromid	18A03-B01-352889	40	20180122
Caelo	Calciumascorbat	13105624	40	20130620
Caelo	Calciumascorbat	163111	40	20161207*
Caelo	Calciumascorbat	16311101	40	20161207
Euro OTC	Calciumascorbat	1612003	40	20170110*
Euro OTC	Calciumascorbat	1709005	40	20170914*
Euro OTC	Calciumascorbat	1709004	40	20170914*
Euro OTC	Calciumascorbat	1801010	40	20180115*
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	13391203	40	20131205
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	13391203	40	20131205
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	171768	40	20170713*
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1305018-01	40	20130528
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1509039	60	20151013*
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1509039-01	60	20151013
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1701001	40	20170124*
Caelo	Calciumgluconat	12236502	40	1401575
Caelo	Calciumgluconat	12335829	40	20121121

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Calciumgluconat	1304012-01	40	AR-15-FG-008127-01
Euro OTC	Calciumgluconat	1407041-01	60	20140818
Caelo	Calciumglycerophosphat	13007912	40	20130124
Caelo	Calciumglycerophosphat	14341007	60	AR-16-FG-005932-01
Caelo	Calciumglycerophosphat	191007	40	20190502*
Fagron	Calciumglycerophosphat	13I17-N04	40	20131016
Fagron	Calciumglycerophosphat	15B03-B03-305050	60	1706313
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	15101401	60	20150407
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	15101405	60	20150407
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	161313	60	20160513*
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	12E10-N03	40	20120704
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	12I12-N06	40	AR-15-FG-007939-01
Euro OTC	Calciumorotat-Dihydrat	1401006-01	40	1412540
Euro OTC	Calciumorotat-Dihydrat	1603003	40	20160329*
Euro OTC	Calciumorotat-Dihydrat	1603003	40	20180615*
Fagron	Calciumorotat-Dihydrat	12L04-N07	40	20121207
Fagron	Calciumorotat-Dihydrat	13J23-N05	40	20131111
Caelo	Calciumpantothenat	14208012	60	20140722
Caelo	Calciumpantothenat	173352	40	20180202*
Euro OTC	Calciumpantothenat	1305034-01	40	20130617
Euro OTC	Calciumpantothenat	1509024	60	20151005*
Euro OTC	Calciumpantothenat	1603042	40	20160429*
Euro OTC	Calciumpantothenat	1607023	40	20160809*
Euro OTC	Calciumpantothenat	1702018	40	20170330*
Euro OTC	Calciumpantothenat	1711003	40	20171123*
Fagron	Calciumpantothenat	13H28-N11	40	20130916
Caelo	Campher, racemischer	15316801	60	20151029
Caelo	Campher, racemischer	170043	40	20170220*
Euro OTC	Campher, racemischer	1406029-01	60	20140708
Fagron	Campher, racemischer	14E19-B07-300365	60	20140527
Fagron	Campher, racemischer	16E23-B08-336937	40	20160627
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	60	1316Q-07806
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	60	1316Q-07806
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	60	1316Q-07806
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	60	1316Q-07806
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	60	1316Q-07806
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	CBD-API17-003	40	20170609
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	CBD-API17-003	40	20170609
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	CBD-API16-003	40	2017B-03911
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	CBD-API16-004	40	2017A-03911
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	60	1316Q-07806
Euro OTC	Capsaicin, natürlich	1703023	40	20170407*
Euro OTC	Capsaicin, natürlich	1811009	40	20181207*
Fagron	Capsaicin, natürlich	13J07-N07	40	AR-15-FG-007151-01
Caelo	Captopril	12339610	40	1403227
Caelo	Captopril	15189502	60	AR-15-FG-014855-01
Caelo	Captopril	190118	40	20190312*
Fagron	Captopril	12G25-N08	40	20120814
Fagron	Captopril	14B26-B01-312221	60	20140317
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13135601	40	1403767
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13186207	40	1403768
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14057902	40	20140228
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14057903	60	20140228
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	162530	40	20161011*
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1311027-02	60	20131205
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1512010	60	20151216*
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1604032	40	20160428*
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1607028	40	20160804*
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1610024	40	20161102*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s)	12354404	40	1401185
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s)	13104807	40	1401186
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s)	14029211	40	20140127
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s)	13299310	60	20131002
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s)	161714	40	20160713*
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s)	16171406	40	AR-17-FG-015964-01
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s)	180486	40	20180228*
Fagron	Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s)	13D22-N02	40	1401187
Fagron	Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s)	18E15-B04-354617	40	20180620
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1201004-01	40	20120201
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1211037-01	30	20121207
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1211037-01	40	20121207
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1507022	60	20150805*
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1604029	40	20160512*
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	12C23-N06	70	1403080
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	16B24-B11-323324	40	20160311
Caelo	Cetylalkohol	13096901	40	1405179
Caelo	Cetylalkohol	13286502	40	20130925
Caelo	Cetylalkohol	13286502	60	20130925
Caelo	Cetylalkohol	15323301	60	AR-16-FG-008835-01
Caelo	Cetylalkohol	161063	40	20160420*
Caelo	Cetylalkohol	161063	40	20160420*
Caelo	Cetylalkohol	161063	40	20160420*
Caelo	Cetylalkohol	161063	40	20160420*
Caelo	Cetylalkohol	161063	40	20160420*
Euro OTC	Cetylalkohol	1508014-01	40	20150821
Caelo	Cetylpalmitat 15	12331916	40	1402429
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351606	60	20141219
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301703	60	AR-16-FG-007435-01
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301703	60	20151013
Caelo	Cetylpalmitat 15	160538	60	20160323*
Caelo	Cetylpalmitat 15	17043503	40	20170306
Caelo	Cetylpalmitat 15	171640	40	20170719*
Caelo	Cetylpalmitat 15	172715	40	20171124*
Caelo	Cetylpalmitat 15	191390	40	20190702*
Caelo	Cetylstearylalkohol	14054504	40	20140226
Caelo	Cetylstearylalkohol	14054504	60	20140226
Caelo	Cetylstearylalkohol	17049205	40	20170302
Fagron	Cetylstearylalkohol	13C13-N13	40	1402265
Fagron	Chinidinsulfat	12L04-N10	40	AR-14-FG-013249-01
Fagron	Chinidinsulfat	12J16-B03	39	1412323

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Fagron	Chinidinsulfat	14I04-B09-304357	60	AR-15-FG-015409-01
Caelo	Chinindihydrochlorid	172129	40	20173008*
Caelo	Chinindihydrochlorid	172072	40	20170830*
Caelo	Chininhydrochlorid	15376201	60	20151105
Caelo	Chininhydrochlorid	16283302	40	1802260
Fagron	Chininhydrochlorid	13G10-N07	30	20130809
Fagron	Chininhydrochlorid	13I30-B02-295630	60	AR-15-FG-015410-01
Caelo	Chininsulfat	13024604	60	AR-16-FG-005472-01
Caelo	Chininsulfat	15230005	40	20150729
Fagron	Chininsulfat	13J23-N03	40	1404401
Fagron	Chininsulfat	14B27-B01	40	AR-16-FG-009455-01
Caelo	Chinolingelb	12042010	40	20120314
Caelo	Chinolingelb	13109108	40	1711481
Caelo	Chinolingelb	17034101	40	1709327
Caelo	Chinolingelb	172277	40	20171020*
Caelo	Chinolinolsulfat-Kalium-sulfat	13071104	40	1403095
Caelo	Chinolinolsulfat-Kalium-sulfat	13403501	60	20131218
Caelo	Chinolinolsulfat-Kalium-sulfat	15147704	40	20150618
Caelo	Chinolinolsulfat-Kalium-sulfat	15147704	40	20150618
Caelo	Chinolinolsulfat-Kalium-sulfat	162218	40	20160808*
Caelo	Chloralhydrat	13213311	40	20130712
Caelo	Chloralhydrat	15448318	40	1704462
Caelo	Chloralhydrat	16355802	40	20170112
Fagron	Chloralhydrat	13F06-N07	40	20130626
Fagron	Chloralhydrat	17E05-B05-335580	40	20170623
Caelo	Chloramphenicol	11370716	40	20120202
Caelo	Chloramphenicol	12248507	40	20120831
Caelo	Chloramphenicol	13080924	60	1509287
Caelo	Chloramphenicol	14346908	60	20150115
Euro OTC	Chloramphenicol	1209019-02	80	20130408
Euro OTC	Chloramphenicol	1209019-02	80	20130408
Euro OTC	Chloramphenicol	1407043-01	60	20140903
Euro OTC	Chloramphenicol	1602002	45	20160309*
Fagron	Chloramphenicol	11F20-N05	120	1412249
Fagron	Chloramphenicol	13A11-N02	40	20130125
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02-308559	60	20140513
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142726	40	1402685
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142727	40	20120711
Caelo	Chlorhexidindiacetat	154389	60	20160309*
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15438914	40	1704392
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15438914	40	20160309
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15438913	40	20160309*
Caelo	Chlorhexidindiacetat	154389	40	20160309*
Caelo	Chlorhexidindiacetat	154389	40	20160309*
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15438909	40	20160309*
Caelo	Chlorhexidindiacetat	154389	40	20160309*
Fagron	Chlorhexidindiacetat	14I08-B02-306223	60	20140922
Fagron	Chlorhexidindiacetat	15J02-B08-322916	40	20151104
Fagron	Chlorhexidindiacetat	15J02-B08-322916	40	20151104
Fagron	Chlorhexidindiacetat	14I08-B02-306223	40	20140922
Caelo	Chlorocresol	13275106	60	20130828
Caelo	Chlorocresol	13275106	60	20130828
Caelo	Chlorocresol	163378	40	20170124*
Caelo	Chlorocresol	182523	40	20180919*
Caelo	Chlorocresol	190837	40	20190508*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-02	40	20111013
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1604015	40	20160510*
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	12K30-N07	40	1405318
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	12K30-N07	40	20121210
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07-307742	60	20141029
Caelo	Cholesterol	160444	60	20160222*
Caelo	Cholesterol	16044415	40	1804387
Fagron	Cholesterol	13F10-B40	40	20131223
Fagron	Cholesterol	15J23-B03-325106	40	20151103
Fagron	Cholesterol	17E17-B05-339074	40	20170620
Caelo	Cholinchlorid	162092	40	20160801*
Caelo	Cholinchlorid	14273819	40	20141002
Caelo	Cholinchlorid	14273819	40	20141002
Caelo	Cholinchlorid	16209209	40	20160801
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1603044	40	20160429*
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1607020	40	20160808*
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1603044-01	40	20160429
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1603044-01	40	20160429
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1702005	40	20170307*
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1901053	40	20190228*
Yino Pharma	Chondroitinsulfat-Natrium	YN010511806006	40	20180912
Caelo	Ciclopirox-Olamin	13343209	40	AR-15-FG-016214-01
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14147406	60	AR-15-FG-014857-01
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378809	60	20150227
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364408	40	20151201
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14147406	60	AR-15-FG-014857-01
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378809	60	20150227
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364408	40	20151201
Fagron	Ciclopirox-Olamin	13A16-N04	40	20130117
Fagron	Ciclopirox-Olamin	14F13-B03-302340	60	1608170
Fagron	Ciclopirox-Olamin	16G26-B02-324884	40	20160907
Fagron	Ciclopirox-Olamin	16G26-B02-324884	40	20160907
Fagron	Ciclopirox-Olamin	14F13-B03-302340	60	1608170
Caelo	Ciclosporin	13148604	60	1412541
Caelo	Ciclosporin	13148604	60	20130613
Caelo	Ciclosporin	173327	35	20180111*
Fagron	Ciclosporin	13D26-N07	40	1402057
Fagron	Ciclosporin	13D26-N07	42	1508429
Fagron	Ciclosporin	18G30_B04-354759	40	20181115
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	12B08-N03	40	1401421
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	14B25-B02	40	20140324
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	18F27-B01-353346	40	20180814
Caelo	Citronensäure	11380204	40	20120127
Caelo	Citronensäure	12043112	40	20120229
Caelo	Citronensäure	13396502	60	20140110
Caelo	Citronensäure	13243213	40	20130821
Caelo	Citronensäure	160386	60	20160315*
Fagron	Citronensäure	12F18-N03	40	20120628
Fagron	Citronensäure	13G24-N13	40	20130827
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185301	60	20150708
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	17085602	40	20170410
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	181305	40	20180606*
Fagron	Citronensäure-Monohydrat	12D26-N02	40	20120515
Hedinger	Citronensäure-Monohydrat	202029	40	20161110
Hedinger	Citronensäure-Monohydrat	202029	40	1908675

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Hedinger	Citronensäure-Monohydrat	202030	40	20180727
Euro OTC	Citrullin	1310015-01	40	20131120
Euro OTC	Citrullin	1403021-01	59	1411031
Euro OTC	Citrullin	1506014	60	20150624*
Euro OTC	Citrullin	1604038	40	20160523*
Euro OTC	Citrullin	1703036	40	20170418*
Euro OTC	Citrullin	1811028	40	20181127*
Fagron	Citrullin	16D11-B02-326797	40	20160421
Fagron	Citrullin	18K15-B01-356962	40	20190123
Caelo	Clindamycin-2-dihydrogenphosphat	13166605	40	1403485
Caelo	Clindamycin-2-dihydrogenphosphat	13166605	40	20130624
Caelo	Clindamycin-2-dihydrogenphosphat	15435801	60	AR-16-FG-009129-01
Caelo	Clindamycin-2-dihydrogenphosphat	163265	40	20161214*
Caelo	Clindamycin-2-dihydrogenphosphat	16326504	40	AR-17-FG-022557-01
Caelo	Clindamycin-2-dihydrogenphosphat	191224	40	20190523*
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392809	40	20151204
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392817	40	20151204
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1111058-01	80	20120516
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1511004	60	20151123*
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1510038	60	20151120*
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13G24-N09	40	1412075
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-332106	40	20160504
Caelo	Clioquinol	11304120	40	20111208
Caelo	Clioquinol	163072	40	20161202*
Euro OTC	Clioquinol	1309009-02	40	AR-15-FG-009542-01
Euro OTC	Clioquinol	1509038	60	20151009*
Fagron	Clioquinol	13I26-N15	40	20131028
Fagron	Clioquinol	14I11-B03-300049	60	20140926
Fagron	Clioquinol	14I11-B03-300049	60	20140926
Caelo	Clobetasolpropionat	13134705	80	AR-15-FG-005328-01
Caelo	Clobetasolpropionat	13269505	60	AR-15-FG-000622-02
Caelo	Clobetasolpropionat	14338001	60	AR-16-FG-008581-01
Caelo	Clobetasolpropionat	14338001	59	1607072
Caelo	Clobetasolpropionat	15439504	40	20160204
Caelo	Clobetasolpropionat	14338001	59	AR-16-FG-008581-01
Caelo	Clobetasolpropionat	14338001	45	1607072
Caelo	Clobetasolpropionat	15439504	37	20160204
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1211021-04	60	1605044
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1606022	40	20160713*
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1606022	40	20160713*
Fagron	Clobetasolpropionat	18I12-B02-357669	40	20181001
Fagron	Clonidinhydrochlorid	13I25-B07	40	20131009
Fagron	Clonidinhydrochlorid	14H11-B04-311163	60	AR-18-FG-006797-02
Fagron	Clonidinhydrochlorid	14H11-B04-311163	40	20140929
Fagron	Clonidinhydrochlorid	19B27-B02-361777	40	20190607
Fagron	Clonidinhydrochlorid	14H11-B04-311163	40	20140929
Caelo	Clotrimazol	13184113	40	20130614
Caelo	Clotrimazol	13224204	40	20130815
Caelo	Clotrimazol	13224220	40	20130815
Caelo	Clotrimazol	13224220	40	20130815
Caelo	Clotrimazol	153956	40	20151215*
Euro OTC	Clotrimazol	1306036-01	40	20130823
Euro OTC	Clotrimazol	1510003	60	20151111*
Fagron	Clotrimazol	12I21-N01	40	20120322

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36	40	20140225
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31	40	20140319
Caelo	Cocainhydrochlorid	13259305	40	0814J-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	15224802	60	1316Q-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	15224802	60	1316Q-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	17003902	40	1917S-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	13259305	60	0814J-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	15224802	60	1316Q-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	15224802	60	1316Q-01278
Fagron	Cocainhydrochlorid	13I17-N02	40	0814I-01278
Fagron	Cocainhydrochlorid	16B11-B05-323386	40	1917Q-1278
Fagron	Cocainhydrochlorid	13I17-N02	60	0814I-01278
Th. Geyer	Cocainhydrochlorid	60145	40	0814K-01278
Th. Geyer	Cocainhydrochlorid	60145	60	0814K-01278
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	13071504	40	0814J-01279
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	15350703	60	1316R-01279
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	13071504	60	0814J-01279
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	15350703	60	1316R-01279
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	13C11-N10	40	0814I-01279
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	15F09-B02-310520	60	1316Q-01279
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	16E17-B05-324109	40	2017A-01279
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	13C11-N10	60	0814I-01279
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	15F09-B02-310520	60	1316Q-01279
Th. Geyer	Codeinphosphat-Hemihydrat	67038	40	0814K-01279
Th. Geyer	Codeinphosphat-Hemihydrat	067054	40	2017D-01279
Th. Geyer	Codeinphosphat-Hemihydrat	67038	60	0814K-01279
Caelo	Coffein	12317911	40	20121113
Caelo	Coffein	12317911	40	20121113
Caelo	Coffein	13233105	60	20131008
Caelo	Coffein	13233104	60	20131008
Euro OTC	Coffein	1211012-01	40	1412248
Euro OTC	Coffein	1808017	40	20180905*
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1210051-01	40	1403341
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1304016-02	40	20130425
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1502021-01	60	20150309
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1508032	60	20150901*
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1602019	40	20160307*
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1608002	40	20160824*
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1701053	40	20170208*
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1707027	40	20171020*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Colecalciferol-Trocken- konzentrat	1802014	40	20180223*
Euro OTC	Colecalciferol-Trocken- konzentrat	1801038	40	20180206*
Euro OTC	Colecalciferol-Trocken- konzentrat	1906009	40	20190619*
Audor	Colistinsulfat	APKB-CS-1602026C	40	20160418
Audor	Colistinsulfat	APKB-CS-1603034C	40	20160627
Audor	Colistinsulfat	APKB-CS-1602026C	40	20160418
Euro OTC	Colistinsulfat	1406001-01	60	1508600
Euro OTC	Colistinsulfat	1507044	60	20150817*
Euro OTC	Colistinsulfat	1602021	60	20160307*
Euro OTC	Colistinsulfat	1606008	40	20160704*
Fagron	Colistinsulfat	13G05-N01	40	20130719
Fagron	Colistinsulfat	13G05-N01	40	20130719
Fagron	Colistinsulfat	14E02-B03	40	1501654
Fagron	Colistinsulfat	16F03-B01-324216	40	20160706
Caelo	Cyanocobalamin	13342803	40	AR-15-FG-005429-01
Caelo	Cyanocobalamin	13342807	60	AR-15-FG-014917-01
Caelo	Cyanocobalamin	160154	60	20160309*
Caelo	Cyanocobalamin	13342807	30	AR-15-FG-014917-01
Caelo	Cyanocobalamin	160154	60	20160309*
Euro OTC	Cyanocobalamin	1305040-01	60	AR-15-FG-005214-01
Euro OTC	Cyanocobalamin	1506035	60	20150708*
Euro OTC	Cyanocobalamin	1506035	60	0000010479
Euro OTC	Cyanocobalamin	1604017	30	20160509*
Euro OTC	Cyanocobalamin	1812011	40	20190205*
Euro OTC	Cyanocobalamin	1506035	60	20150708*
Euro OTC	Cyanocobalamin	1506035	45	0000010479
Euro OTC	Cyanocobalamin	1604017	30	20160509*
Audor	Cyproteronacetat	APCPA140201CP	40	20140617
Audor	Cyproteronacetat	APX03-181002-m0C	40	20181213
Euro OTC	Cyproteronacetat	1611003	40	20161201*
Euro OTC	Cyproteronacetat	1810017	40	20181108*
Fagron	Cyproteronacetat	13C11-N02	40	1501534
Fagron	Cyproteronacetat	13J16-No4	75	1602654
Fagron	Cyproteronacetat	15I11-B01-322117	40	20150921
Fagron	Cyproteronacetat	17D11-B07-333693	40	20170501
Fagron	Cyproteronacetat	17D11-B07-333693	20	20170501
Euro OTC	Cystin	1307052-01	40	20130918
Euro OTC	Cystin	1408016-01	60	20140911
Euro OTC	Cystin	1603010	40	20160406*
Euro OTC	Cystin	1610013	40	20161110*
Euro OTC	Cystin	1801016	40	20180126*
Fagron	Cystin	15F08-B05-310685	40	20150616
Caelo	Dapson	160735	60	20160405*
Caelo	Dapson	170311	39	20170221*
Caelo	Dapson	191135	40	20190726*
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361908	40	1412076
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361906	60	20121228
Caelo	Dequaliniumchlorid	15218406	40	20150622
Caelo	Dequaliniumchlorid	15402803	40	1707614
Caelo	Dequaliniumchlorid	154028	40	20160219*
Caelo	Dequaliniumchlorid	154028	40	20160219*
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1405012-01	60	20140623
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1512032	60	20160121*
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1512032-02	40	1809202
Fagron	Dequaliniumchlorid	13I26-N10	40	20130121
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-332113	40	20150226
Caelo	Dexamethason	13084315	60	AR-15-FG-006810-01

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Dexamethason	15054627	40	20150420
Caelo	Dexamethason	190221	40	20190214*
Caelo	Dexamethason	190221	40	20190214*
Euro OTC	Dexamethason	1303007-01	40	1407432
Euro OTC	Dexamethason	1303007-01	60	20130328
Euro OTC	Dexamethason	1601052	45	20160225*
Euro OTC	Dexamethason	1611001	40	20161212*
Euro OTC	Dexamethason	1601052	45	20160225*
Euro OTC	Dexamethason	1611001	37	20161212*
Fagron	Dexamethason	16F02-B05-324844	40	20160711
Fagron	Dexamethason	19A24-B01-361445	40	20190403
Caelo	Dexamethasonacetat	13260703	40	1412430
Caelo	Dexamethasonacetat	13260706	60	1502537
Caelo	Dexamethasonacetat	14200207	60	20140807
Caelo	Dexamethasonacetat	14200207	30	20140807
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024-01	60	20140620
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1708011	40	20171002*
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024-01	45	20140620
Fagron	Dexamfetaminsulfat	13I23-N01	40	0814M-03582
Fagron	Dexamfetaminsulfat	15H06-B04-313862	60	1316Q-03582
Fagron	Dexamfetaminsulfat	16D20-B01-321049	40	2017B-03582
Fagron	Dexamfetaminsulfat	13I23-N01	60	0814M-03582
Fagron	Dexamfetaminsulfat	15H06-B04-313862	60	1316Q-03582
Fagron	Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat	15D23-B07-308849	60	AR-16-FG-008487-02
Fagron	Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat	15D23-B07-308849	60	20150508
Fagron	Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat	16A22-B03-321371	40	20160205
Fagron	Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat	17B28-B01-341594	40	20170612
Fagron	D-Galactose	13I13-B40-287993	60	AR-15-FG-008936-01
Fagron	D-Galactose	14H05-B09-310972	60	20140818
Sigma-Aldrich	Diclofenac-Kalium	D1039990	40	CRS
Caelo	Diclofenac-Natrium	12214219	20	20120815
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214311	60	20130826
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214311	60	20130826
Caelo	Diclofenac-Natrium	163492	40	20170112*
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1403013-01	40	20140401
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1607016	40	20160808*
Fagron	Diclofenac-Natrium	13E03-N02	40	20130515
Fagron	Diclofenac-Natrium	12L28-B05	40	20130123
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	13267601	40	0914A-03065
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	12142506	40	0914B-03065
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	15295901	60	1316Q-03065
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	13267601	60	0914A-03065
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	12142506	60	0914B-03065
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	15295901	60	1316Q-03065
Fagron	Dihydrocodeinhydrogentartrat	13H19-N03	40	0914C-03065
Fagron	Dihydrocodeinhydrogentartrat	14K26-B04-306298	60	1516I-03065
Fagron	Dihydrocodeinhydrogentartrat	15F18-B07-323388	40	2017A-03065

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Fagron	Dihydrocodeinhydrogentartrat	13H19-N03	60	0914C-03065
Th. Geyer	Dihydrocodeinhydrogentartrat	67035	40	0914D-03065
Th. Geyer	Dihydrocodeinhydrogentartrat	067052	40	2017D-03065
Th. Geyer	Dihydrocodeinhydrogentartrat	67035	60	0914D-03065
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346914	40	20131028
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346914	60	20131028
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346914	60	20131028
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	161908	40	20160715*
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04	40	20140417
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03-328133	40	20160829
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03-328133	40	20160829
Caelo	Dimethylfumarat	13269801	60	1506634
Euro OTC	Dimethylfumarat	1410013-01	60	20141125
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12329816	40	20121119
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12329816	60	20121119
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	16004901	40	20160122
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	180082	40	20180126*
Fagron	Diphenhydraminhydrochlorid	16C25-B03-331026	40	AR-17-FG-015432-02
Fagron	Diphenhydraminhydrochlorid	18K28-B02-358954	40	20181219
Fagron	Diphenylcyclopropenon	12L17-N07	40	1407599
Fagron	Diphenylcyclopropenon	15J12-B01-316620	60	9341
Fagron	Diphenylcyclopropenon	16F02-B10-329708	40	1902476
Fagron	Diphenylcyclopropenon	18I03-B04-356833	40	20181121
Caelo	Dithranol	18115302	40	1811302
Caelo	Dithranol	18190604	40	1904372
Caelo	Dithranol	190868	40	20190426*
Caelo	Dithranol	190550	40	20190426*
Euro OTC	Dithranol	1702022-01	40	1809448
Fagron	Dithranol	18B23-B05-348137	40	20180430
Fagron	Doxycyclinhyclat	12G12-N15	40	1404233
Fagron	Doxycyclinhyclat	12G12-N15	40	20120807
Fagron	Doxycyclinhyclat	14K28-B05-312218	60	20150216
Caelo	Doxylaminhydrogensuccinat	15203906	40	20151112
Caelo	Doxylaminhydrogensuccinat	15203906	40	20151112
Caelo	Doxylaminhydrogensuccinat	183312	40	20190219*
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	14F03-B01-293498	60	1410524
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	15F01-B04-309189	40	AR-16-FG-011361-01
Caelo	Eberwurzel	12232802	40	20120822
Caelo	Eibischwurzel, geschält	13214804	40	20130806
Caelo	Emulgade [®] 1000 NI	14055001	40	20140225
Caelo	Emulgade [®] 1000 NI	15277504	40	20150828
Fagron	Emulgade [®] 1000 NI	12H07-N06	40	20120905
Fagron	Emulgade [®] 1000 NI	13C05-B40-289262	40	1408003
Caelo	Emulgierender Cetylstearylalkohol (Typ A)	13233005	30	1506057
Caelo	Emulgierender Cetylstearylalkohol (Typ A)	13233005	60	20130816
Caelo	Emulgierender Cetylstearylalkohol (Typ A)	14322505	60	20141031

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Emulgierender Cetylstearyl- alkohol (Typ A)	153857	60	20151202*
Caelo	Emulgierender Cetylstearyl- alkohol (Typ A)	153857	60	20151202*
Caelo	Emulgierender Cetylstearyl- alkohol (Typ A)	153856	60	20160210*
Caelo	Emulgierender Cetylstearyl- alkohol (Typ A)	153856	60	20160210*
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearyl- alkohol (Typ A)	1510043	60	20151124*
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearyl- alkohol (Typ A)	1504010-01	60	20150423
Fagron	Emulgierender Cetylstearyl- alkohol (Typ A)	13L17-B05	40	1505070
Fagron	Emulgierender Cetylstearyl- alkohol (Typ A)	16I13-B01-326511	40	20161024
Fagron	Eosin gelblich	12E25-N01	60	20120607
Fagron	Eosin gelblich	15G01-T03-025958	60	1604114
Fagron	Eosin gelblich	13F14-T01-017395	40	1608469
Fagron	Eosin gelblich	13F14-T01-017395	40	20141219
Fagron	Eosin gelblich	13F14-T01-017395	40	1801115
Fagron	Eosin gelblich	13F14-T01-017395	40	1705197
Fagron	Eosin gelblich	17K21-T07-042542	40	1805338
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	12017217	40	1511635
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	13323305	40	20131113
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	14378502	60	20150106
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	161197	60	20160420*
Fagron	Ephedrinhydrochlorid	15H28-B02-316349	40	20150924
Fagron	Ephedrinhydrochlorid	17G05-B05-337987	40	20170901
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	12120202	40	1405614
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	12337804	40	20121128
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	60	1603180
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	60	20140130
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	20	20140130
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	20	20140130
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	20	20140130
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	60	20140130
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	20	20140130
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	20	20140130
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	20	20140130
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	20	20140130
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	20	20140130
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	60	1603180
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	12L22-N04	40	20120106
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	18K30-B03-358514	40	20190320
Fagron	Ergotamintartrat	15B16-B05-308418	45	9384
Fagron	Ergotamintartrat	15B16-B05-308417	40	20150302
Fagron	Ergotamintartrat	15B16-B05-308418	45	9384
Fagron	Ergotamintartrat	15B16-B05-308417	40	20150302
Caelo	Erythromycin	13175601	40	20130620
Caelo	Erythromycin	160792	60	20160408*
Euro OTC	Erythromycin	1308016-02	60	1412542
Euro OTC	Erythromycin	1508034	60	20150925*
Euro OTC	Erythromycin	1607038	40	20160831*
Euro OTC	Erythromycin	1705038	40	20170705*
Euro OTC	Erythromycin	1811019	40	20190114*
Fagron	Erythromycin	12E24-N04	60	20120607
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290872	60	20140225
Caelo	Estradiolbenzoat	15078608	40	20150415
Caelo	Estradiolbenzoat	181444	40	20180614*
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1301006-02	40	1507405

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1507009	60	0000010566
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1507009	60	0000010566
Fagron	Estradiolbenzoat	12H02-N02	40	20120817
Fagron	Estradiolbenzoat	14B20-B02	40	20140327
Fagron	Estradiolbenzoat	12H02-N02	60	20120817
Fagron	Estradiolbenzoat	14B20-B02	60	20140327
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	12268016	40	1410502
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	60	20130913
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	60	1510622
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	20	20130913
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	20	20130913
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	20	20130913
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	20	20130913
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	20	20130913
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	20	20130913
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	20	20130913
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	60	1410504
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1208022-01	40	20121012
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1507013	60	1510623
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1510039	60	20151103*
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1601017	45	20160122*
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1612008	40	20170117*
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1507013	60	1510623
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1510039	89	20151103*
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1612008	40	20170117*
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	14G24-B04-297404	55	20140825
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	16H04-B01-328738	40	20160915
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	60	1410503
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	120	1510624
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	20	20130920
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	20	20130920
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	20	20130920
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	20	20130920
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	20	20130920
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	60	1410503
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	20	20130920
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	20	20130920
Caelo	Estradiolvalerat	15194802	60	20150708
Caelo	Estradiolvalerat	163277	40	20161221*
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	45	1410503
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	45	1510624
Caelo	Estradiolvalerat	15194802	30	20150708
Caelo	Estradiolvalerat	163277	40	20161221*
Fagron	Estradiolvalerat	12D18-N02	40	20120426
Fagron	Estradiolvalerat	12D18-N02	40	20120118
Fagron	Estradiolvalerat	14E26-B02-294846	60	20140616
Caelo	Estriol	12298706	40	20121106
Caelo	Estriol	13256001	55	1511155
Caelo	Estriol	13256001	60	20130821
Caelo	Estriol	13256001	20	20130821
Caelo	Estriol	13256001	60	20130821
Caelo	Estriol	13256001	20	20130821
Caelo	Estriol	13256001	20	20130821
Caelo	Estriol	13256001	20	20130821
Caelo	Estriol	13256001	20	20130821
Caelo	Estriol	13256001	20	20130821
Caelo	Estriol	13256001	20	20130821
Caelo	Estriol	13256001	60	1511155
Euro OTC	Estriol	1507026	60	0000010671
Euro OTC	Estriol	1509042	60	20151009*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Estriol	1703044	40	20170502*
Euro OTC	Estriol	1507026	60	0000010671
Euro OTC	Estriol	1509042	60	20151009*
Fagron	Estriol	11J13-N07	40	1412180
Fagron	Estriol	16D15-B03-322957	40	20160711
Fagron	Estriol	16I19-B01-331468	40	20170301
Fagron	Estriol	16D15-B03-322957	40	20160711
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	12149507	40	20120619
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	16273403	40	20161122
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	1206016-02	60	20121019
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	1412034-02	40	20150223
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	13I24-N03	40	AR-15-FG-007011-02
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	15A29-B02-306219	40	20150205
Fagron	Ethinylestradiol	13I09-N04	40	1402058
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-296049	55	1507109
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-310270	60	20140708
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-310270	60	20140708
Fagron	Ethinylestradiol	18E25-B01-355721	40	20180810
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-296049	56	1507109
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-310270	60	20140708
Katwijk Chemi. . .	Ethosuximid	451717	40	20180509
Katwijk Chemi. . .	Ethosuximid	451645	40	1807457
Euro OTC	Ethylhydrogenfumarat-Calcium	1310029-01	60	20131126
Euro OTC	Ethylhydrogenfumarat-Calcium	1306012-01	60	1505456
Euro OTC	Ethylhydrogenfumarat-Calcium	1510005	60	20151030*
Fagron	Ethylhydrogenfumarat-Calcium	13B25-N08	60	1411090
Euro OTC	Ethylhydrogenfumarat-Magnesium	1510006	60	20151030*
Euro OTC	Ethylhydrogenfumarat-Magnesium	1601010	60	20160114*
Euro OTC	Ethylhydrogenfumarat-Magnesium	1510006-01	40	AR-18-FG-000547-01
Fagron	Ethylhydrogenfumarat-Magnesium	13G10-N01	60	1411091
Caelo	Fampridin	16276001	40	20161024
Caelo	Fampridin	16276001	40	20161024
Caelo	Fampridin	16276001	40	20161024
Caelo	Fampridin	16276001	40	20161024
Caelo	Fampridin	190675	40	20190506*
Caelo	Fampridin	180219	40	20180214*
Caelo	Fampridin	180219	40	20180214*
Fagron	Fampridin	13G26-N06	40	1402686
Fagron	Fampridin	14D11-B06-293750	60	20140113
Fagron	Fampridin	16D11-B07-318220	40	AR-16-FG-011566-01
Fagron	Fampridin	16E25-B03-324097	40	20160609
Fagron	Fampridin	16E25-B03-324097	40	20160609
Fagron	Fampridin	17K20-B02-349165	40	20180103
Fagron	Fampridin	17K20-B02-349165	40	20180103
Fagron	Fentanylcitrat	13G30-N06	40	0814M-07678
Fagron	Fentanylcitrat	15F18-B01-525098	60	1316R-03686

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Fagron	Fentanylcitrat	15F18-B01-525166	60	1316Q-03686
Fagron	Fentanylcitrat	13G30-N06	60	0814M-07678
Fagron	Fentanylcitrat	15F18-B01-525098	60	1316R-03686
Fagron	Fentanylcitrat	15F18-B01-525166	60	1316Q-03686
EDQM	Fenticonazolnitrat	1.3	40	CRS
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1403016-01	60	1506004
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1403016-02	60	20140505
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1605020	40	20160613*
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1610012	40	20161116*
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1403016-02	51	20140505
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1605020	40	20160613*
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1610012	33	20161116*
Fagron	Finasterid (Form III)	13I03-N01	40	1411272
Fagron	Finasterid (Form III)	14A16-B40-295980	60	20140317
Fagron	Finasterid (Form III)	14A16-B40-295980	45	20140317
Caelo	Fluocinolonacetonid, mikro- nisiert	12035003	60	20120321
Caelo	Fluocinolonacetonid, mikro- nisiert	162281	40	20160907*
Caelo	Fluocinolonacetonid, mikro- nisiert	12035003	48	20120321
Caelo	Fluocinolonacetonid, mikro- nisiert	162281	30	20160907*
Euro OTC	Fluocinolonacetonid, mikro- nisiert	2804013E-01	60	1404008
Euro OTC	Fluocinolonacetonid, mikro- nisiert	2804013E-01	60	20121206
Euro OTC	Fluocinolonacetonid, mikro- nisiert	2804013E-01	60	20121206
Euro OTC	Fluocinolonacetonid, mikro- nisiert	2804013E-01	60	20121206
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikro- nisiert	14L19-B04-307101	45	20150219
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikro- nisiert	14L19-B04-307101	40	20150219
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikro- nisiert	17F14-B08-350105	40	20171221
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikro- nisiert	14L19-B04-307101	45	20150219
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1401005-01	40	20140131
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1508024	60	20150902*
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1604036	40	20160429*
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1611009	40	20161201*
Fagron	Folsäure-Hydrat	12G17-N05	40	20120727
Fagron	Folsäure-Hydrat	16C03-B06-322513	40	20160411
Caelo	Fructose	160667	60	20160425*
Caelo	Fructose	15084311	40	20150316
Euro OTC	Fructose	1212015-01	40	20130111
Euro OTC	Fructose	1509037	60	20151027*
Euro OTC	Fructose	1512009	60	20160113*
Euro OTC	Fructose	1701049	40	20170213*
Fagron	Fructose	16H05-B01-326259	40	20160926
Fagron	Fructose	16H05-B01-326259	40	20160926
Fagron	Furosemid	13A22-N08	40	1401379
Fagron	Furosemid	14K10-B02-301746	60	20141215
Fagron	Furosemid	17D06-B01-338982	40	20170626
Fagron	Fusidinsäure	12G04-N01	40	1401162
Fagron	Fusidinsäure	13L13-B01-289513	60	20140113
Fagron	Fusidinsäure	14E01-B08-299791	60	20140605
Caelo	Gelatine, weiß	11334025	40	20111214

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Gelatine, weiß	15320504	40	AR-16-FG-014461-01
Caelo	Gelatine, weiß	15320504	45	AR-16-FG-011564-01
Caelo	Gentamicinsulfat	13205003	60	20130723
Caelo	Gentamicinsulfat	14353504	40	20150119
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1305047-01	30	20130919
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1305047-03	60	1411076
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1305047-03	45	AR-15-FG-012403-01
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1506016	60	0000010321
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1610036	40	20161124*
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1610036-01	40	1804343
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1711025	40	20171206*
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1907036	40	20190823*
Fagron	Gentamicinsulfat	12B21-N02	40	1411075
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294848	60	20140616
Fagron	Gentamicinsulfat	16B29-B01-328731	40	20160411
Caelo	Glucose	12294514	40	1402475
Caelo	Glucose	14033901	40	20140214
Caelo	Glucose	14142310	45	20140523
Caelo	Glucose	16050501	40	20160317
Caelo	Glucose	190380	40	20190411*
Caelo	Glucose-Monohydrat	171368	40	20170601*
Caelo	Glucose-Monohydrat	173050	40	20171110*
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1509006	60	20150914*
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1601016	60	20160129*
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1604006	40	20160511*
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1701002	40	20170213*
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1807005	40	20180718*
Fagron	Glucose-Monohydrat	11L19-N13	40	20120105
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B04-B01	40	20140304
Euro OTC	Glutamin	1702007	40	20170322*
Euro OTC	Glutamin	1706010	40	20170802*
Fagron	Glutamin	17E05-B06-334869	40	20170601
Fagron	Glutamin	17E05-B06-334869	40	AR-17-FG-016178-01
Euro OTC	Glutaminsäure	L1405023-01	60	20140627
Euro OTC	Glutaminsäure	1604056	40	20160523*
Euro OTC	Glutaminsäure	1604056	40	20180613*
Fagron	Glutaminsäure	11I30-N02	40	AR-15-FG-010446-02
Fagron	Glutaminsäure	15G31-B08-311884	40	20150817
Caelo	Glycerolmonostearat 55%	40- 12105705	80	20120424
Caelo	Glycerolmonostearat 55%	40- 12105720	40	20120424
Caelo	Glycerolmonostearat 55%	40- 14099903	60	AR-15-FG-000732-02
Caelo	Glycerolmonostearat 55%	40- 154450	60	20160225*
Fagron	Glycerolmonostearat 55%	40- 14C12-B40-292622	60	20140404
Fagron	Glycerolmonostearat 55%	40- 15E13-B03-305532	60	20150703
Caelo	Glycerolmonostearat 60	13109304	40	1407633
Caelo	Glycerolmonostearat 60	13232604	60	1504599
Caelo	Glycerolmonostearat 60	15286302	60	20150911
Caelo	Glycerolmonostearat 60	15286302	60	AR-16-FG-009226-01
Caelo	Glycerolmonostearat 60	16233804	40	10052
Caelo	Glycerolmonostearat 60	180683	40	20180430*
Caelo	Glycerolmonostearat 60	182462	40	20181008*
Caelo	Glycerolmonostearat 60	190547	40	20190423*
Caelo	Glycerolmonostearat, selbstemulgierend	12210401	80	1407214

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Glycerolmonostearat, selbstemulgierend	12210401	40	20120726
Caelo	Glycerolmonostearat, selbstemulgierend	14240607	60	1412120
Caelo	Glycerolmonostearat, selbstemulgierend	14240607	60	20140815
Caelo	Glycerolmonostearat, selbstemulgierend	161646	40	20160727*
Caelo	Glycerolmonostearat, selbstemulgierend	16030301	40	20160204
Caelo	Glycin	13157303	60	20130625
Caelo	Glycin	14147006	60	AR-16-FG-012263-01
Caelo	Glycin	15262518	40	20150910
Caelo	Glycin	170265	40	20170315*
Caelo	Glycin	173493	40	20180117*
Euro OTC	Glycin	1402022-01	40	20140328
Euro OTC	Glycin	1402022-01	60	AR-15-FG-005430-01
Euro OTC	Glycin	1801005	40	20180125*
Fagron	Glycin	12G13-N04	40	1401163
Fagron	Glycin	13G09-N03	40	20120711
Fagron	Glycopyrroloniumbromid	16E09-B08-331027	40	1707615
Fagron	Glycopyrroloniumbromid	16E09-B08-331027	40	20160530
Fagron	Glycopyrroloniumbromid	18C30-B07-350744	40	20180502
Fagron	Glycopyrroloniumbromid	18G25-B01-356318	40	20180907
Fagron	Gramicidin	13J15-N02	40	AR-15-FG-000813-01
Fagron	Gramicidin	17E09-B02-341211	40	AR-18-FG-008970-02
Fagron	Gramicidin	18A19-B14-350428	40	20180704
Fagron	Gramicidin	18L20-B01-358528	40	20190320
Fagron	Griseofulvin	13D19-N03	40	1401419
Fagron	Griseofulvin	14E16-B01-296834	60	20140526
Fagron	Griseofulvin	16F13-B06-330832	40	20160713
Caelo	Guaifenesin	163333	40	20161221*
Caelo	Guaifenesin	172496	40	20171005*
Euro OTC	Guaifenesin	1212002-01	40	20121214
Euro OTC	Guaifenesin	1506044	60	20150708*
Euro OTC	Guaifenesin	1605005	40	20160525*
Caelo	Harnstoff	15154103	60	20150722
Caelo	Harnstoff	161074	60	20160509*
Caelo	Harnstoff	170216	40	20170202*
Caelo	Harnstoff	18023003	40	20180216
Caelo	Harnstoff	15154103	60	20150722
Euro OTC	Harnstoff	1404024-01	60	20140519
Euro OTC	Harnstoff	1601044	40	20160208*
Euro OTC	Harnstoff	1604044	40	20160512*
Fagron	Harnstoff	12F25-N05	40	20120724
Fagron	Harnstoff	14I18-B03-303581	60	20141003
Fagron	Harnstoff	14I18-B03-303581	60	20141003
Fagron	Hartfett W35	15A07-B12-302751	60	1604639
Fagron	Hartfett W35	15A07-B12-309245	60	20150115
Fagron	Hartfett W35	16K08-B10-334910	40	20161229
Bombastus	Hartfett, pastilliert	306363	34	20161213
Bombastus	Hartfett, pastilliert	308558	40	20170321
Caelo	Hartfett, pastilliert	12158122	40	20120627
Caelo	Hartfett, pastilliert	160278	60	20160407*
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13390413	60	20131213
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	15232004	60	1702507
Caelo	Heidelbeeren, getrocknet	10265602	40	20101206
Euro OTC	Heparin-Natrium	12050009-03	40	AR-15-FG-007427-02
Euro OTC	Heparin-Natrium	1605022-01	40	9699
Fagron	Heparin-Natrium	12H30-N07	40	1404230

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Fagron	Heparin-Natrium	12L20-B01-317990	40	20130312
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN01011170904	40	20180411
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN01011170904	40	20180411
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN01011170502	40	20180411
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN01011170502	40	20180411
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN01011170904	40	20180531
Caelo	Heublume	12317104	40	20121122
Klenk	Heublume	1400A130304	40	20130403
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1111004-02	40	1403674
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1506030	60	20150706*
Fagron	Histamindihydrochlorid	14G16-B02-299175	100	20140729
Fagron	Histamindihydrochlorid	19D19-B02-361228	40	20190516
Euro OTC	Histidin	1703022	40	20170405*
Fagron	Histidin	15I01-B12-329082	40	20150921
Fagron	Histidin	18J03-B02-355093	40	20181123
Audor	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	AP30101404H	60	20141203
Audor	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	AP30101702H	40	1802037
Caelo	Hydrochinon	12288505	40	20121015
Caelo	Hydrochinon	14026904	60	20140122
Caelo	Hydrochinon	14281501	60	AR-15-FG-008058-01
Caelo	Hydrochinon	14280110	60	20141017
Caelo	Hydrochinon	15057004	60	20150306
Caelo	Hydrochinon	15057001	60	20150306
Caelo	Hydrochinon	15057001	60	20150306
Caelo	Hydrochinon	182306	40	20181008*
Caelo	Hydrochinon	192642	40	20191115*
Caelo	Hydrochlorothiazid	13008505	60	AR-15-FG-014461-01
Caelo	Hydrochlorothiazid	182649	40	20181127*
Fagron	Hydrochlorothiazid	11L01-N02	40	20111209
Fagron	Hydrochlorothiazid	17L20-B02-345079	40	20180125
Caelo	Hydrocortison	13341502	60	20131203
Caelo	Hydrocortison	13341502	60	20131203
Caelo	Hydrocortison	180915	40	20180412*
Euro OTC	Hydrocortison	1206018-01	40	20130727
Euro OTC	Hydrocortison	1509029	60	20151014*
Euro OTC	Hydrocortison	1611016	40	20161220*
Euro OTC	Hydrocortison	1509029	51	20151014*
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-320970	40	20160204
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-321981	40	20160204
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-321981	40	1702302
Fagron	Hydrocortison	16H01-B01-326071	40	20160907
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-320970	30	20160204
Fagron	Hydrocortison	16H01-B01-326071	40	20160907
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291708	60	20130926
Caelo	Hydrocortisonacetat	182780	40	20181210*
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1209003-01	40	20121108
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1508029	60	20150902*
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1604052	40	20160525*
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1209003-01	45	20121108
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1508029	44	20150902*
Fagron	Hydrocortisonacetat	15A30-B09-307090	60	20150226
Fagron	Hydrocortisonacetat	18H07-B03-356259	40	20180829
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	15J12-B03-322394	40	20151028
Caelo	Hydromorphonhydrochlorid	13267702	40	0914A-01334
Caelo	Hydromorphonhydrochlorid	15393602	60	1516J-01334

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hydromorphonhydrochlorid	13267702	60	0914A-01334
Caelo	Hydromorphonhydrochlorid	15393602	60	1516J-01334
Fagron	Hydromorphonhydrochlorid	13E16-N02	40	0914B-01334
Fagron	Hydromorphonhydrochlorid	13I25-N05	60	1516I-01334
Fagron	Hydromorphonhydrochlorid	15L08-B08-316877	40	1917Q-01334
Fagron	Hydromorphonhydrochlorid	13E16-N02	60	0914B-01334
Fagron	Hydromorphonhydrochlorid	13I25-N05	60	1516I-01334
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 mPa · s)	12249204	40	20120830
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 mPa · s)	13378506	40	1507205
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 mPa · s)	161006	60	20160426*
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 mPa · s)	16278705	40	20161014
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 mPa · s)	16278705	40	20161014
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 mPa · s)	1110024-04	40	20120110
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 mPa · s)	1804003	40	20180413*
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 mPa · s)	13H22-N11	40	20130826
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 mPa · s)	16E09-B05-327042	40	20160530
Caelo	Hydroxyethylcellulose (5000 mPa · s)	171151	40	20170523*
Caelo	Hydroxyethylcellulose (5000 mPa · s)	190769	40	20190425*
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 mPa · s)	03936475	20	20121001
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 mPa · s)	14352504	60	AR-15-FG-009318-01
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 mPa · s)	16252008	40	20160907
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s)	12093107	40	1402049
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s)	14189804	60	AR-15-FG-014922-01
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s)	15345001	60	20151104
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s)	181146	40	20180618*
Caelo	Hypromellose 4000	13155006	40	1402056
Caelo	Hypromellose 4000	13155006	40	20130529
Caelo	Hypromellose 4000	14338801	45	20141217
Fagron	Hypromellose 4000	15G08-B14-314845	40	20150727
Caelo	Ibuprofen	11352219	40	20120124
Caelo	Ibuprofen	172271	40	20170831*
Euro OTC	Ibuprofen	1211011-02	40	1501533
Euro OTC	Ibuprofen	1410025-02	40	20141125
Caelo	Indische Flohsamenschalen	13238005	40	20130816
Euro OTC	Indometacin	1012009-02	40	1402050

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Indometacin	1205002-01	40	20120521
Euro OTC	Indometacin	1512031	60	20160122*
Euro OTC	Indometacin	1612017	40	20170209*
Caelo	Ingwerwurzelstock, geschält	11325715	40	20111205
Euro OTC	Inositol	1206032-01	40	20120814
Fagron	Inositol	13D15-B40-328250	40	20140812
Fagron	Inositol	13D15-B40-328250	40	AR-17-FG-016393-01
Caelo	Iodoform	12283206	40	20130709
Caelo	Iodoform	16012302	40	AR-17-FG-012459-01
Caelo	Iodoform	16012302	40	20160211
Caelo	Iodoform	191132	40	20190524*
Fagron	Iodoform	12L11-B41	40	20140113
Fagron	Ipratropiumbromid	12C15-N01	40	1403675
Fagron	Ipratropiumbromid	12K01-N08	40	20121025
Euro OTC	Isoleucin	1604057	40	20160601*
Euro OTC	Isoleucin	1704022	40	20170612*
Fagron	Isoleucin	13E02-B01-286930	40	1403154
Fagron	Isoleucin	13E02-B01	40	20130621
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	12F08-N04	40	20120801
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13D15-N02	39	20130410
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-328577	40	1709092
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-328577	30	20150922
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-339447	40	20170517
Caelo	Isoxsuprinhydrochlorid	161770	40	20160818*
Caelo	Isoxsuprinhydrochlorid	16177001	40	20160818
Caelo	Isoxsuprinhydrochlorid	181078	40	20180719*
Euro OTC	Isoxsuprinhydrochlorid	1503008-01	40	20150430
Euro OTC	Isoxsuprinhydrochlorid	1905019	40	20191128*
Caelo	Kakaobutter	13292013	40	20130924
Caelo	Kakaobutter	14348906	60	20150122
Caelo	Kakaobutter	163165	40	20161116*
Caelo	Kakaobutter	17055907	33	20170310
Caelo	Kakaobutter	190360	40	20190227*
Caelo	Kaliumcitrat	11320212	40	20111201
Caelo	Kaliumcitrat	13317618	60	20130926
Caelo	Kaliumcitrat	15123103	60	20150414
Caelo	Kaliumcitrat	161130	60	20160602*
Euro OTC	Kaliumcitrat	1509044	60	20151013*
Euro OTC	Kaliumcitrat	1611017	40	20161207*
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	11345805	40	20120103
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	15354609	40	20151030
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	170656	40	20170511*
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	182051	40	20180903*
Caelo	Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat	12030207	40	20120213
Caelo	Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat	13216605	40	1404530
Caelo	Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat	14376001	60	20150204
Caelo	Kaliumsorbat	13224604	60	20130813
Caelo	Kaliumsorbat	163266	40	20170105*
Caelo	Kaliumsorbat	17170008	30	20170711
Euro OTC	Kaliumsorbat	1508025	60	20150902*
Euro OTC	Kaliumsorbat	1608013	40	20160819*
Euro OTC	Kaliumsorbat	1907023	40	20190802*
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	13331104	60	20131002
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	15167701	60	20150608
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	160289	60	20160405*
Caelo	Kamillenblüten	12337605	40	20121122
Caelo	Kartoffelstärke	12360213	40	1403494

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kartoffelstärke	14033815	60	20140207
Caelo	Kartoffelstärke	161237	60	20160621*
Klenk	Kartoffelstärke	0094A170123	40	20170309
Fagron	Ketaminhydrochlorid	13H19-N01	40	8931
Fagron	Ketaminhydrochlorid	14I03-B02-303165	60	20140926
Fagron	Ketaminhydrochlorid	14I03-B02-311706	40	20140926
Caelo	Ketoconazol	12171007	30	1401554
Caelo	Ketoconazol	13179612	60	20130613
Caelo	Ketoconazol	13179612	60	20130613
Caelo	Ketoconazol	153477	40	20151113*
Fagron	Ketoconazol	12A16-N06	40	20120123
Fagron	Ketoconazol	16A26-B01-322982	40	20160210
Caelo	Kolophonium	12301410	60	AR-15-FG-016314-01
Caelo	Kolophonium	15186804	60	AR-16-FG-005931-01
Caelo	Kolophonium	161332	40	20160510*
Caelo	Kolophonium	192081	40	20190731*
Caelo	Kolophonium	191664	40	20190701*
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139910	30	20120606
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	40	20140207
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	40	20140207
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	40	20140207
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	40	20140207
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	40	20140207
Caelo	Lactose-Monohydrat	160277	60	20160321*
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1509030	60	20151013*
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1606025	40	20160628*
Fagron	L-Äpfelsäure	15J09-B03-313987	60	9346
Fagron	L-Äpfelsäure	15J09-B03-313987	40	20151106
Fagron	L-Äpfelsäure	15J09-B03-313987	40	20151106
Fagron	L-Äpfelsäure	16J06-B98-327269	40	20161117
Fagron	L-Äpfelsäure	16J06-B98-327269	40	20161117
Euro OTC	Levocarnitin	1210029-01	40	20121130
Fagron	Levocarnitin	12H10-N07	40	20120830
Fagron	Levocarnitin	14A20-B11-290728	60	AR-15-FG-016322-01
Fagron	Levocarnitin	14A20-B11-290728	60	AR-16-FG-005969-01
Fagron	Levocarnitin	15L04-B05-319229	40	AR-17-FG-012937-01
Fagron	Levocarnitin	16L06-B03-338285	40	20161227
Fagron	Levothyroxin-Natrium	14E28-B05-298322	30	1506426
Fagron	Levothyroxin-Natrium	14E28-B05-306102	60	20140915
Fagron	Levothyroxin-Natrium	18G27-B02-352032	40	20180822
Fagron	Levothyroxin-Natrium	14E28-B05-298322	47	1506426
Fagron	Levothyroxin-Natrium	14E28-B05-306102	53	20140915
Euro OTC	L-Glutathion	1102019-02	60	AR-15-FG-008218-01
Euro OTC	L-Glutathion	1703008	40	20170327*
Euro OTC	L-Glutathion	1808036	40	20180919*
Fagron	L-Glutathion	18C01-B08-347604	40	20180416
Caelo	Lidocain	13352411	60	20131115
Caelo	Lidocain	180444	40	20180419*
Euro OTC	Lidocain	1310023-01	60	20131118
Euro OTC	Lidocain	1612021	40	20170206*
Fagron	Lidocain	13H05-N05	40	1401378
Fagron	Lidocain	16F21-B06-327232	40	20160728
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohydrat	12135511	40	AR-15-FG-008867-01
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohydrat	172923	40	20171122*
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohydrat	1403025-02	60	20140516
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohydrat	1411010	60	20150126*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohydrat	1907012	40	20190801*
Fagron	Lithiumorotat-Monohydrat	13J04-N01	40	1405616
Fagron	Lithiumorotat-Monohydrat	13I09-B04-290311	60	20130927
Fagron	Lithiumorotat-Monohydrat	15F25-B01-315219	40	20150716
Euro OTC	L-Leucin	1302013-01	60	20130320
Euro OTC	L-Leucin	1601032	40	20160308*
Fagron	L-Leucin	13J09-N03	40	1402431
Fagron	L-Leucin	15D09-B06-322249	40	20151030
Caelo	L-Phenylalanin	14088304	60	1501656
Euro OTC	L-Phenylalanin	1212014-03	60	20130111
Euro OTC	L-Phenylalanin	1704003	40	20170425*
Fagron	L-Phenylalanin	17B13-B03-343288	40	20170309
Euro OTC	L-Prolin	1606010	40	20160714*
Euro OTC	L-Prolin	1705021	40	20170720*
Fagron	L-Prolin	15D13-B02-308152	60	1704059
Fagron	L-Prolin	16J14-B01-327195	40	20161116
Euro OTC	L-Threonin	1210027-01	40	1403152
Euro OTC	L-Threonin	1210027-01	60	20121108
Euro OTC	L-Threonin	1601031	40	20160225*
Euro OTC	L-Threonin	1909003	40	20190913*
Fagron	L-Threonin	12H02-N03	40	1402580
Euro OTC	L-Tryptophan	1506003	60	20150630*
Euro OTC	L-Tryptophan	1506003	60	20150630*
Euro OTC	L-Tryptophan	1712006	40	20180105*
Fagron	L-Tryptophan	14B05-B32-293485	60	AR-15-FG-009473-01
Fagron	L-Tryptophan	17G19-B01-343931	40	20170919
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	1611021	40	20161202*
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	1708009	40	20170922*
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	1805030	40	20180611*
Fagron	Lysinhydrochlorid	15B09-B06-304170	60	20150220
Fagron	Lysinhydrochlorid	14H20-B03-301894	60	AR-16-FG-005856-01
Caelo	Macrogol 1500	12324607	40	1403323
Caelo	Macrogol 1500	17120001	40	20170519
Caelo	Macrogol 1500	171200	40	20170519*
Euro OTC	Macrogol 1500	1508002	60	20150810*
Euro OTC	Macrogol 1500	1604005	40	20160512*
Caelo	Macrogol 4000	12074116	40	1401164
Caelo	Macrogol 4000	12318019	40	1403322
Caelo	Macrogol 4000	12361502	40	20130107
Caelo	Macrogol 4000	13356616	40	20131107
Euro OTC	Macrogol 4000	1507004	60	0000010550
Euro OTC	Macrogol 4000	1508031	60	20150914*
Euro OTC	Macrogol 4000	1605012	40	20160606*
Euro OTC	Macrogol 4000	1605025	40	20160603*
Euro OTC	Macrogol 4000	1702003	40	20170301*
Euro OTC	Macrogol 4000	1711016	40	20171214*
Fagron	Macrogol 4000	15B13-B04-305461	60	AR-16-FG-004020-01
Fagron	Macrogol 4000	16F10-B04-325645	40	20160822
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1501031	60	AR-15-FG-007845-01
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1506020	60	20150623*
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1507019	60	20150722*
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1511018	60	20151130*
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1602028	40	20160314*
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1706007	40	20170720*
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1711018	40	20171129*
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1803033	40	20180403*
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1808020	40	20180827*
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1902006	40	20190226*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat	1204014-01	40	1404588
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat	1306045-01	60	20130708
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat	1605031	40	20160617*
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat	1901036	40	20190227*
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat	1906029	40	20190712*
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig	13389102	60	20131205
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig	15415014	40	20160105
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig	1507010	60	20150713*
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig	1510033	60	20151117*
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig	1601005	60	20160119*
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig	1701003	40	20170124*
Caelo	Magnesiumorotat-Dihydrat	162227	40	20160809*
Caelo	Magnesiumorotat-Dihydrat	16222701	40	20160809
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1511021	60	20151228*
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1707018	40	20170907*
Caelo	Magnesiumstearat	13095536	40	20130405
Caelo	Magnesiumstearat	14136929	60	AR-15-FG-012028-01
Euro OTC	Magnesiumstearat	1502033-01	40	20150317
Euro OTC	Magnesiumstearat	1704002	40	20170622*
Fagron	Magnesiumstearat	12C29-N06	110	20120418
Fagron	Magnesiumstearat	12D26-B03	40	1407310
Caelo	Maisstärke	13154914	60	20130529
Caelo	Maisstärke	161385	60	20160621*
Caelo	Maisstärke	182748	40	20181031*
Euro OTC	Manganorotat-Dihydrat	1601003	60	20160113*
Euro OTC	Manganorotat-Dihydrat	1801031	40	20180131*
Euro OTC	Manganorotat-Dihydrat	1907009	40	20190718*
Caelo	Mannitol	12305723	40	1402329
Caelo	Mannitol	15197305	40	20150720
Euro OTC	Mannitol	1508012	60	20150827*
Euro OTC	Mannitol	1511025	60	20151228*
Fagron	Mannitol	15A26-B01-305841	40	20150204
Fagron	Mannitol	15A26-B01-305841	40	20150204
Fagron	Mannitol	17B08-B04-352402	40	20170517
Caelo	Melatonin	12321404	40	20121107
Caelo	Melatonin	12321411	40	20121107
Caelo	Melatonin	12321415	80	20121107
Euro OTC	Melatonin	1305029-02	60	1411054
Euro OTC	Melatonin	1510041	60	20151123*
Euro OTC	Melatonin	1709020	40	20180105*
Euro OTC	Melatonin	1804015	40	20180522*
Euro OTC	Melatonin	1804015	40	20180522*
Fagron	Melatonin	15G06-B03-315183	40	20150717
Fagron	Melatonin	15G06-B03-323733	40	20150717
Caelo	Menthol	13377404	60	20131212
Caelo	Menthol	181522	40	20180625*
Euro OTC	Menthol	1403022-02	45	20140408
Euro OTC	Menthol	1509045	60	20151008*
Euro OTC	Menthol	1603024	40	20160429*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Menthol	1608012	40	20160902*
Fagron	Menthol	16L20-T04-044769	40	20170116
Fagron	Menthol	18L04-T06-065445	40	20181217
Fagron	Mepivacainhydrochlorid	12A20-N12	40	1401555
Fagron	Mepivacainhydrochlorid	13L04-B07-297077	60	AR-15-FG-007876-01
Euro OTC	Mesalazin	1206029-04	60	AR-15-FG-011819-01
Euro OTC	Mesalazin	1206029-04	60	20140923
Euro OTC	Mesalazin	1602005	40	20160218*
Euro OTC	Mesalazin	1602005-01	40	20160218
Fagron	Mesalazin	15H13-B06-317177	60	20150827
Fagron	Mesalazin	16I28-B02-327679	40	20161128
Caelo	Metamizol-Natrium-Monohydrat	161610	40	20160714*
Caelo	Metamizol-Natrium-Monohydrat	15362816	40	20151106
Caelo	Methacholiniumchlorid	13260303	40	20130827
Caelo	Methacholiniumchlorid	13260303	60	20130827
Caelo	Methacholiniumchlorid	162293	40	20160815*
Caelo	Methacholiniumchlorid	16229304	40	20160815
Caelo	Methacholiniumchlorid	16229301	40	20160815
Fagron	Methacholiniumchlorid	12F01-N04	60	1403251
Fagron	Methacholiniumchlorid	16L20-B01-329966	40	20170123
Fagron	Methacholiniumchlorid	16L20-B01-329968	40	20170123
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344818	40	0914E-02949
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244715	60	1516A-02949
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344818	60	0914E-02949
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244715	60	1516A-02949
Fagron	Methadonhydrochlorid	13J24-B06	40	0914F-02949
Fagron	Methadonhydrochlorid	15E29-B02-313098	60	1516B-02949
Fagron	Methadonhydrochlorid	16F24-B02-323183	40	1917Q-02949
Fagron	Methadonhydrochlorid	13J24-B06	60	0914F-02949
Fagron	Methadonhydrochlorid	15E29-B02-313098	60	1516B-02949
Th. Geyer	Methadonhydrochlorid	67033	40	0914G-02949
Th. Geyer	Methadonhydrochlorid	67047	40	0914H-02949
Th. Geyer	Methadonhydrochlorid	67033	60	0914G-02949
Th. Geyer	Methadonhydrochlorid	67047	60	0914H-02949
Caelo	Methionin	15404102	40	AR-17-FG-000285-02
Caelo	Methionin	16274007	40	20161014
Euro OTC	Methionin	L1404041-01	60	20140508
Euro OTC	Methionin	1602012	60	20160219*
Fagron	Methionin	12K01-N03	40	1402432
Fagron	Methionin	13L19-B36-295115	60	20140108
Caelo	Methoxsalen	16103003	40	20160415
Caelo	Methoxsalen	170781	40	20170427*
Caelo	Methoxsalen	170781	40	20170427*
Euro OTC	Methoxsalen	130604101	60	20130805
Euro OTC	Methoxsalen	1506013	60	20150706*
Euro OTC	Methoxsalen	1608019	40	20160913*
Fagron	Methoxsalen	15J15-B03-321321	40	20151124
Fagron	Methoxsalen	18A12-B50-355102	40	20181112
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090034	40	20110428
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	181769	40	20180824*
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1205025-01	40	20120601
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1601037	60	20160119*
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	14L30-T01-018345	40	20150309
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	19B05-T03-062158	40	20190228
Caelo	Methylcellulose	13130115	60	20130517
Caelo	Methylcellulose	160602	60	20160323*
Fagron	Methylcellulose	12D02-N09	40	1402447
Fagron	Methylcellulose	15H04-B07-331291	40	20150824

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Methylcobalamin	1207019-01	40	1402501
Euro OTC	Methylcobalamin	1401032-01	60	8778
Euro OTC	Methylcobalamin	1510002	60	20151201*
Euro OTC	Methylcobalamin	1401032	60	20151201*
Euro OTC	Methylcobalamin	1601043	60	20160209*
Euro OTC	Methylcobalamin	1804006	40	20180420*
Euro OTC	Methylcobalamin	1809001	40	20180925*
Euro OTC	Methylcobalamin	1904002	40	20190806*
Fagron	Methylprednisolon	13G19-N05	40	1402438
Fagron	Methylprednisolon	15I04-B05-311572	45	AR-16-FG-009102-01
Fagron	Methylprednisolon	15I04-B05-311572	45	20151026
Fagron	Methylprednisolon	18E16-B02-B02-358166	40	20180611
Fagron	Methylprednisolon	15I04-B05-311572	45	AR-16-FG-009102-01
Fagron	Methylprednisolon	15I04-B05-311572	45	20151026
Caelo	Metoclopramidhydrochlorid	14193102	60	AR-15-FG-002889-01
Caelo	Metoclopramidhydrochlorid	14193102	60	20140725
Caelo	Metoclopramidhydrochlorid	15421101	40	20160226
Gatt-Koller	Metoclopramidhydrochlorid	20170236	40	20170724
Audor	Metoprololtartrat	APMTP02218MT	40	20190220
Fagron	Metoprololtartrat	16E31-B03-327107	40	20160627
Fagron	Metoprololtartrat	16E31-B03-327107	40	20160627
Fagron	Metoprololtartrat	16E31-B03-327107	40	20160627
Inresa	Metoprololtartrat	309905RII	60	AR-15-FG-006635-01
Inresa	Metoprololtartrat	405005RII	60	20140430
Caelo	Metronidazol	12110410	40	20120515
Caelo	Metronidazol	13095007	40	20130426
Caelo	Metronidazol	13095007	40	20130426
Caelo	Metronidazol	160892	60	20160413*
Euro OTC	Metronidazol	1212030-02	40	20130627
Euro OTC	Metronidazol	1508004	60	20150819*
Fagron	Metronidazol	13D10-N02	40	20130516
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-326155	40	20161013
Caelo	Miconazolnitrat	13185601	40	20130704
Caelo	Miconazolnitrat	13185601	80	20130704
Caelo	Miconazolnitrat	13352802	39	1412250
Caelo	Miconazolnitrat	13352802	40	20131118
Caelo	Miconazolnitrat	161447	40	20160617*
Euro OTC	Miconazolnitrat	1307025-02	60	20130806
Euro OTC	Miconazolnitrat	1509014	60	20150930*
Fagron	Miconazolnitrat	13D22-N14	100	20130529
Fagron	Miconazolnitrat	18C23-B02-356141	40	20180416
Fagron	Midazolam	13K05-N01	40	0914E-07393
Fagron	Midazolam	14C12-B31-313222	60	1516A-07393
Fagron	Midazolam	13K05-N01	60	0914E-07393
Fagron	Midazolam	14C12-B31-313222	60	1516A-07393
Caelo	Midazolamhydrochlorid	12215811	40	0914E-03538
Caelo	Midazolamhydrochlorid	15224602	60	1516B-03538
Caelo	Midazolamhydrochlorid	12215811	60	0914E-03538
Caelo	Midazolamhydrochlorid	15224602	60	1516B-03538
Fagron	Midazolamhydrochlorid	13E22-N09	40	0914F-03538
Fagron	Midazolamhydrochlorid	14L23-B04-300245	60	1516A-03538
Fagron	Midazolamhydrochlorid	15H04-B03-314396	40	1917R-03538
Fagron	Midazolamhydrochlorid	16C14-B12-332469	40	0718E-03538
Fagron	Midazolamhydrochlorid	13E22-N09	60	0914F-03538
Fagron	Midazolamhydrochlorid	14L23-B04-300245	60	1516A-03538
Fagron	Midazolamhydrochlorid	16C14-B12-332469	40	0718E-03538

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Minoxidil	13039501	40	20130306
Caelo	Minoxidil	14093701	40	20140428
Caelo	Minoxidil	14093701	40	20140428
Euro OTC	Minoxidil	1311038-01	59	AR-15-FG-007848-01
Euro OTC	Minoxidil	1411006-01	60	20141210
Euro OTC	Minoxidil	1509035	60	20151016*
Euro OTC	Minoxidil	1602013	60	20160225*
Euro OTC	Minoxidil	1612011	40	20170130*
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	160286	60	20160316*
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	163532	40	20170104*
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1403015-01	60	20140503
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1510036	60	20151118*
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1610009	40	20170321*
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1403015-01	31	20140503
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1510036	30	20151118*
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13F17-N01	40	20130620
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16A20-B06-319750	40	20160209
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13F17-N01	44	20130620
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16A20-B06-319750	30	20160209
Caelo	Morphinhydrochlorid	13125207	40	0914E-01879
Caelo	Morphinhydrochlorid	13349505	40	0914F-01879
Caelo	Morphinhydrochlorid	15439404	60	1416R-01879
Caelo	Morphinhydrochlorid	16184605	40	1917S-01879
Caelo	Morphinhydrochlorid	13125207	60	0914E-01879
Caelo	Morphinhydrochlorid	13349505	60	0914F-01879
Caelo	Morphinhydrochlorid	15439404	60	1416R-01879
Fagron	Morphinhydrochlorid	13G08-N04	40	0914G-01879
Fagron	Morphinhydrochlorid	15I09-B08-312694	60	1416Q-01879
Fagron	Morphinhydrochlorid	13G08-N04	60	0914G-01879
Fagron	Morphinhydrochlorid	15I09-B08-312694	60	1416Q-01879
Th. Geyer	Morphinhydrochlorid	67036	40	0914H-01879
Th. Geyer	Morphinhydrochlorid	67036	60	0914H-01879
Caelo	Morphinsulfat	12153212	40	0914F-07776
Caelo	Morphinsulfat	11333103	40	0914E-07776
Caelo	Morphinsulfat	15255703	60	1416Q-07776
Caelo	Morphinsulfat	11333103	31	0914E-07776
Fagron	Morphinsulfat	13J07-N04	40	0914G-07776
Fagron	Morphinsulfat	14F02-B06-315405	40	1917Q-07776
Fagron	Morphinsulfat	13J07-N04	60	0914G-07776
Caelo	Mupirocin-Calcium	14276602	60	20141103
Caelo	Mupirocin-Calcium	161184	60	20160504*
Fagron	Mupirocin-Calcium	12E02-N07	40	1401556
Fagron	Mupirocin-Calcium	15H13-B01-316111	40	20150909
Audor	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	AP13501078IIN	40	20160429
Audor	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	AP1547I022-1N	40	20180629
Caelo	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	163577	40	20170306*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	170441	40	20170306*
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	13D22-N07	40	1402059
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	13L12-B03	40	20140113
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	12375211	40	20130108
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	12375211	60	20130108
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	12375211	60	20130108
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	181193	40	20180504*
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1407034-01	60	AR-15-FG-007847-01
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1506015	60	20150727*
Euro OTC	Naphazolinnitrat	1512033	60	20160126*
Euro OTC	Naphazolinnitrat	1810016	40	20181112*
Fagron	Naphazolinnitrat	12L10-N03	40	20121217
Fagron	Naphazolinnitrat	12J08-B40-287904	60	20131129
Fagron	Naproxen	15F18-B03-309492	45	AR-16-FG-008486-02
Fagron	Naproxen	15F18-B03-315691	45	20150703
Fagron	Naproxen	16B04-B09-326261	40	20160229
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	12316506	40	1402111
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	13411404	60	20140113
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	172003	40	20171107*
Euro OTC	Natriumacetat-Trihydrat	1507020	60	20150723*
Euro OTC	Natriumacetat-Trihydrat	1706008	40	20170710*
Caelo	Natriumascorbat	15429905	40	20160118
Caelo	Natriumascorbat	182620	40	20181112*
Euro OTC	Natriumascorbat	1406018-01	60	1411165
Euro OTC	Natriumascorbat	1406018-01	60	20140724
Euro OTC	Natriumascorbat	1507030	60	20150811*
Euro OTC	Natriumascorbat	1506018	60	20150706*
Euro OTC	Natriumascorbat	1510017	60	20151102*
Euro OTC	Natriumascorbat	1601007	60	20160120*
Caelo	Natriumbenzoat	11267016	40	20110923
Caelo	Natriumbenzoat	13178619	60	20130624
Euro OTC	Natriumbenzoat	1409040-01	60	20141021
Euro OTC	Natriumbenzoat	1506019	60	20150623*
Euro OTC	Natriumbenzoat	1510044	60	20151109*
Euro OTC	Natriumbenzoat	1602020	60	20160225*
Euro OTC	Natriumbenzoat	1610037	40	20161202*
Euro OTC	Natriumbenzoat	1701045	40	20170207*
Euro OTC	Natriumbenzoat	1711019	40	20171205*
Euro OTC	Natriumcalciumedetat	1705029	40	20170626*
Euro OTC	Natriumcalciumedetat	1807024	40	20180725*
Caelo	Natriumcitrat	12045026	40	20120307
Caelo	Natriumcitrat	13089335	60	AR-15-FG-000405-01
Caelo	Natriumcitrat	14112517	60	20140416
Euro OTC	Natriumcitrat	1506041	60	0000010492
Euro OTC	Natriumcitrat	1511017	60	20151130*
Euro OTC	Natriumcitrat	1610016	40	20161102*
Euro OTC	Natriumcitrat	1701029	40	20170126*
Fagron	Natriumcitrat	12E04-N05	40	20120516
Fagron	Natriumcitrat	14A13-B02-294541	60	20140424
Fagron	Natriumcitrat	16F10-B01-326088	40	20160711
Caelo	Natriumcromoglicat	11114501	80	20110518
Caelo	Natriumcromoglicat	13232802	20	1505352
Caelo	Natriumcromoglicat	13232802	110	20130905
Caelo	Natriumcromoglicat	15224404	60	20150625
Euro OTC	Natriumcromoglicat	1403017-01	60	20140505
Euro OTC	Natriumcromoglicat	1510018	60	20151109*
Euro OTC	Natriumcromoglicat	1703027	40	20170405*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Fagron	Natriumcromoglicat	12C09-N02	79	1401553
Fagron	Natriumcromoglicat	13G24-N04	40	20130515
Caelo	Natriumcyclamat	12256803	40	1401418
Caelo	Natriumcyclamat	12105622	40	20120423
Caelo	Natriumcyclamat	182167	40	20181023*
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13099011	40	1403108
Caelo	Natriumdodecylsulfat	15344503	60	20151022
Caelo	Natriumdodecylsulfat	16229217	40	20160809
Caelo	Natriumdodecylsulfat	170955	40	20170503*
Caelo	Natriumdodecylsulfat	191243	40	20190521*
Caelo	Natriumdodecylsulfat	190923	40	20190521*
Caelo	Natriumedetat	13142009	40	20130524
Caelo	Natriumedetat	161364	60	20160504*
Euro OTC	Natriumedetat	1609023	40	20170106*
Euro OTC	Natriumedetat	1812016	40	20190116*
Fagron	Natriumedetat	13E15-N05	40	1402193
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02-325085	40	20160713
Caelo	Natriummethyl-4-hydroxybenzoat	15358708	40	AR-16-FG-015095-01
Caelo	Natriummethyl-4-hydroxybenzoat	15358708	40	20151127
Caelo	Natriummethyl-4-hydroxybenzoat	15358713	40	20151127
Caelo	Natriummethyl-4-hydroxybenzoat	170519	40	20170308*
Caelo	Natriummethyl-4-hydroxybenzoat	191439	40	20190628*
Caelo	Natriumsalicylat, gepulvert	12158307	40	1403225
Caelo	Natriumsalicylat, gepulvert	13140513	60	20130531
Caelo	Natriumsalicylat, gepulvert	163053	40	20161118*
Caelo	Natriumtetraborat	13290118	60	1412042
Caelo	Natriumtetraborat	161372	60	20160624*
Caelo	Natriumtetraborat	161372	40	20160624*
Euro OTC	Natriumtetraborat	1404025-01	60	20140514
Euro OTC	Natriumtetraborat	1507024	60	20150730*
Euro OTC	Natriumtetraborat	1510032	60	20151118*
Euro OTC	Natriumtetraborat	1711002	40	20171128*
Caelo	Neomycinsulfat	13062923	60	AR-15-FG-016581-01
Caelo	Neomycinsulfat	13062923	45	20130315
Caelo	Neomycinsulfat	161650	30	20160629*
Euro OTC	Neomycinsulfat	1303033-03	60	AR-15-FG-016582-01
Euro OTC	Neomycinsulfat	1601046	45	20160212*
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05-302516	60	1604527
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05-302517	60	20140418
Caelo	Neostigminbromid	10144105	40	20100616
Caelo	Neostigminbromid	12172304	40	1403163
Caelo	Neostigminbromid	14256802	60	AR-15-FG-014460-01
Caelo	Neostigminbromid	15228101	60	20151002
Caelo	Neostigminbromid	14256802	60	AR-15-FG-014460-01
Caelo	Neostigminbromid	15228101	60	20151002
apomix	Nichtionische emulgierende Alkohole	NS-8350010216	40	20160718
apomix	Nichtionische emulgierende Alkohole	NS-8350010618	40	20180925
Bombastus	Nichtionische emulgierende Alkohole	19001210	40	20190221
Bombastus	Nichtionische emulgierende Alkohole	19001210	40	20190221
Caelo	Nichtionische emulgierende Alkohole	13413001	40	1405257

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Nichtionische emulgierende Alkohole	13413001	40	20140116
Caelo	Nichtionische emulgierende Alkohole	182021	40	20180725*
Caelo	Nicotinamid	13097506	40	20130416
Caelo	Nicotinamid	163048	40	20161123*
Caelo	Nicotinamid	163048	40	20161123*
Euro OTC	Nicotinamid	1310025-01	60	20131121
Euro OTC	Nicotinamid	1511010	60	20151203*
Euro OTC	Nicotinamid	1601045	60	20160210*
Euro OTC	Nicotinamid	1610019	40	20161202*
Euro OTC	Nicotinamid	1906027	40	20190712*
Euro OTC	Nicotinsäure	1906026	40	20190711*
Fagron	Nicotinsäure	14E01-B09-293947	60	AR-15-FG-008938-01
Fagron	Nicotinsäure	16H19-B02-330121	40	AR-17-FG-016013-01
Caelo	Norethisteronacetat	15417004	40	1711489
Caelo	Norethisteronacetat	182252	40	20181031*
Euro OTC	Norethisteronacetat	1306033-01	60	1511684
Fagron	Norethisteronacetat	12L14-N03	40	1401558
Fagron	Norethisteronacetat	17B21-B01-341608	40	20170619
Audor	Nystatin	AP4018717N	40	20160307
Caelo	Nystatin	16272214	40	20160929
Caelo	Nystatin	17025110	40	20170308
Euro OTC	Nystatin	1712010-01	40	1807445
Euro OTC	Nystatin	1905014	40	20190709*
Fagron	Nystatin	19B28-B05-191210	40	20190316
Caelo	Octenidindihydrochlorid	12115202	40	20120511
Caelo	Octenidindihydrochlorid	13071407	40	1407345
Caelo	Octenidindihydrochlorid	13166806	40	20130718
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15275502	60	20150910
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15356601	60	1604116
Caelo	Octenidindihydrochlorid	170423	40	20170214*
Caelo	Octenidindihydrochlorid	163355	40	20170403*
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223413	40	20181005
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15356601	60	1604116
Caelo	Octenidindihydrochlorid	170423	40	20170214*
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223413	40	20181005
Fagron	Ofloxacin	13A17-N01	40	1403155
Fagron	Ofloxacin	13A17-N01	40	20130123
Fagron	Ofloxacin	13A17-N01	60	20130123
Fagron	Ofloxacin	15H19-B01-312926	60	20151006
Fagron	Ofloxacin	15H19-B01-325226	40	1707611
Fagron	Ofloxacin	18J30-B01-360431	40	20190419
Fagron	Omeprazol	15K12-B02-314608	40	20151124
Fagron	Omeprazol	15K12-B02-314608	40	20151124
Fagron	Omeprazol	19F14-B01-362735	40	1910227
Inresa	Omeprazol	OPFP14017	60	1507407
Inresa	Omeprazol	OPFP14017	60	20140228
Inresa	Omeprazol	OPFP14017	60	20140528
Inresa	Omeprazol	OPFP14017	40	20150428
Euro OTC	Ornithinaspartat	L1304034-01	40	1402571
Euro OTC	Ornithinaspartat	1312030-01	60	1506280
Euro OTC	Ornithinaspartat	1611018	40	20161213*
Euro OTC	Ornithinaspartat	1611018-01	40	20161213
Fagron	Ornithinaspartat	14A20-B07-296093	45	1506279
Fagron	Ornithinaspartat	14I24-B04-307758	40	20141110
Fagron	Ornithinaspartat	14I24-B04-307758	40	20141110
Fagron	Ornithinaspartat	17I21-B05-342561	40	1804455
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	1307028-01	120	20130813
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	1605011	40	20160601*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ornithinhydrochlorid	13A03-N05	40	1403094
Caelo	Oxalsäure	13353901	40	20131029
Caelo	Oxalsäure	12212410	40	1403223
Caelo	Oxalsäure	13353918	60	20131029
Caelo	Oxalsäure	171140	40	20170426*
Caelo	Oxalsäure	171140	40	20170426*
Caelo	Oxalsäure	18202403	40	1905160
Audor	Oxetacain	AP010-160120	40	1809415
Caelo	Oxetacain	172498	40	20170925*
Caelo	Oxetacain	191134	40	20190523*
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	13D16-N12	40	1402060
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	13J24-B07-295015	60	AR-15-FG-014812-02
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	15A26-B07-306787	60	20150203
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	17G21-B03-338576	40	20170823
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	16L05-B06-334330	40	20170113
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	13H26-B03-290572	60	AR-15-FG-002173-01
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	14A29-B09-293841	45	20140227
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	14I16-B03-312059	40	20141007
Caelo	Oxycodonhydrochlorid	12268908	40	0914E-07734
Caelo	Oxycodonhydrochlorid	12034515	40	0914F-07734
Caelo	Oxycodonhydrochlorid	12268914	60	1416Q-07734
Caelo	Oxycodonhydrochlorid	12268913	60	1416R-07734
Caelo	Oxycodonhydrochlorid	12268908	60	0914E-07734
Caelo	Oxycodonhydrochlorid	12034515	60	0914F-07734
Caelo	Oxycodonhydrochlorid	12268914	60	1416Q-07734
Caelo	Oxycodonhydrochlorid	12268913	60	1416R-07734
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	12130001	60	20120530
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	12328103	40	20121214
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077002	40	AR-16-FG-011460-01
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1306022-02	60	1507542
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037	60	20150721*
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037	60	20150721*
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025	40	20160609*
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-01	40	AR-16-FG-014422-01
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025	40	20160609*
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-02	40	20161021
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-02	40	20161021
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034	40	20170314*
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701035-02	40	20170314
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	13D08-N11	60	20110131
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	15D29-B99-309066	60	20150522
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	13K04-N01	40	1403226
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	13C06-B40-291206	60	20140306
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	15F01-B99-309774	60	20150615
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17E18-B06-335527	40	20170606
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	19D25-B04-361254	40	20190517
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17E18-B06-335527	40	20170606
Caelo	Pankreas-Pulver	13118902	40	1402190
Caelo	Pankreas-Pulver	13395203	60	20131218
Caelo	Pankreas-Pulver	161397	60	20160527*
Caelo	Pankreas-Pulver	16139708	40	20160527
Caelo	Pankreas-Pulver	16139708	40	20160527
Caelo	Papaverinhydrochlorid	13324310	60	20130920
Caelo	Papaverinhydrochlorid	123161	40	20121127*
Caelo	Paracetamol	15075706	40	20150424
Caelo	Paracetamol	15075707	40	20150424
Caelo	Paracetamol	191851	40	20190827*
Euro OTC	Paracetamol	1111024-02	60	20120123
Fagron	Paracetamol	13D30-N03	40	1402271
Fagron	Paracetamol	13D16-N08	40	1402296

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Fagron	Paracetamol	13G23-N03	40	1402297
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	14307104	60	AR-15-FG-005277-01
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	14307106	60	20141014
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	154128	60	20160112*
Caelo	Patentblau V	12364206	40	1508043
Caelo	Patentblau V	12364206	40	20130110
Caelo	Patentblau V	13351803	60	20131114
Caelo	Patentblau V	13351807	40	1702362
Caelo	Patentblau V	190746	40	20190425*
Caelo	Phenazon	15415101	40	20151215
Caelo	Phenazon	15415107	40	20151215
Caelo	Phenazon	181347	40	20180629*
Fagron	Phenazon	13G16-B07-287172	40	AR-16-FG-011360-01
Fagron	Phenazon	13G16-B07-287172	40	20130814
Fagron	Phenazon	15H28-B09-322944	40	20150916
Caelo	Pheniraminmaleat	12200502	40	1401559
Caelo	Pheniraminmaleat	15172702	40	1908273
Fagron	Pheniraminmaleat	13D24-N04	40	20130530
Caelo	Phenobarbital	12173202	40	0914E-01040
Caelo	Phenobarbital	12173202	60	0914E-01040
Fagron	Phenobarbital	15G07-B06-311718	60	1416Q-01040
Fagron	Phenobarbital	15G07-B06-311718	60	1416Q-01040
Th. Geyer	Phenobarbital	67045	40	0914F-01040
Th. Geyer	Phenobarbital	067056	40	2017A-01040
Th. Geyer	Phenobarbital	67045	60	0914F-01040
Caelo	Phenylbutazon	14057202	40	20140321
Caelo	Phenylbutazon	161121	60	20160331*
Euro OTC	Phenylbutazon	1305050-02	60	AR-15-FG-005687-01
Euro OTC	Phenylbutazon	1507023	60	20150805*
Euro OTC	Phenylephrinhydrochlorid	1704009	40	20170524*
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	12J19-B40-288254	40	20131210
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	14H13-B02-308438	60	AR-16-FG-008920-01
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	16A20-B07-317987	40	AR-16-FG-013385-01
Fagron	Phenytol	13G26-N02	40	1401380
Fagron	Phenytol	15E12-B05-312661	45	20150519
Fagron	Phenytol	18F01-B02-350492	40	20180705
Fagron	Phenytol	18F01-B02-350492	40	20180705
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	12217319	60	20120806
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	12217319	60	1501660
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	171595	40	20170606*
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	17124208	40	20170607
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1305044-01	60	20130725
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1603047	40	20160429*
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1305044-01	60	20130725
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1603047	40	20160429*
Caelo	Poloxamer 407	14196101	60	AR-14-FG-013090-01
Caelo	Poloxamer 407	16242605	40	20160915
Fagron	Poloxamer 407	14G17-B03-296866	60	20140806
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	153501	60	20160318*
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	181154	40	20180507*
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1304033-01	40	20130829
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1202039-02	40	1411033
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1304033-02	60	20130612
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1505005-01	60	AR-16-FG-005387-01
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1604016	40	20160509*
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13C12-N02	40	1402691
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	12G13-N05	40	1410347
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13I13-N05	45	AR-15-FG-001516-01
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	14F04-B03-296722	60	20140708
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	15H14-B01-314364	60	20150902

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Povidon 25, löslich	12032714	40	1402437
Caelo	Povidon 25, löslich	14142103	40	AR-15-FG-000596-01
Caelo	Povidon 25, löslich	16307808	40	AR-17-FG-015299-02
Caelo	Povidon 25, löslich	180276	40	20180202*
Caelo	Povidon 25, löslich	191752	40	20190717*
Caelo	Povidon 25, löslich	191276	40	20190517*
Fagron	Povidon 25, löslich	12E22-N05	40	1411537
Fagron	Povidon 25, löslich	13J21-N02	40	AR-16-FG-019116-01
Fagron	Povidon 25, löslich	15C12-B02-323006	40	1710348
Caelo	Povidon-Iod	13337205	60	20131021
Caelo	Povidon-Iod	15234101	40	AR-17-FG-015433-02
Caelo	Povidon-Iod	15234109	40	20150717
Caelo	Povidon-Iod	182385	40	20180917*
Euro OTC	Povidon-Iod	1501029-01	60	20150211
Euro OTC	Povidon-Iod	1509009	60	20150918*
Euro OTC	Povidon-Iod	1606026-02	40	20160708
Euro OTC	Povidon-Iod	1805007	40	20180525*
Euro OTC	Povidon-Iod	1905008	40	20190628*
Audor	Prasteron	APZDHA16003-M	40	1805404
Audor	Prasteron	APZDHAC17003MD	40	20180119
Audor	Prasteron	APZDHAC18004D	40	1906523
Euro OTC	Prasteron	1102036-01	40	1404310
Euro OTC	Prasteron	1506011	60	20150629*
Euro OTC	Prasteron	1602018	30	20160301*
Euro OTC	Prasteron	1704012	40	20170529*
Euro OTC	Prasteron	1707014	40	20170829*
Euro OTC	Prasteron	1710035	40	20171212*
Euro OTC	Prasteron	1712014	40	20180115*
Fagron	Prasteron	13J10-B02-287175	40	1404309
Fagron	Prasteron	15G14-B07-310827	60	20150814
Fagron	Prasteron	16L13-B01-330724	40	20161228
Euro OTC	Praziquantel	1908004	40	20190830*
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13119402	60	1501576
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13119402	60	20130517
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13372404	50	AR-15-FG-007941-02
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13372404	49	20131119
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13119402	30	20130517
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13372404	33	20131119
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1302033-02	60	1509286
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1507011	60	20150730*
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1601058	45	20160223*
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1601058	31	20160223*
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	12D27-N04	40	20120509
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-291256	60	AR-16-FG-011442-01
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	12D27-N04	48	20120509
Fagron	Prednisolon Hydrogensuccinat	13D16-N11	40	1509250
Fagron	Prednisolon Hydrogensuccinat	14G29-B07-304733	40	1701370
Fagron	Prednisolon Hydrogensuccinat	14G29-B07-304733	40	20140825
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324202	40	20121113
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324226	39	1411271
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343105	60	1411232
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	154000	60	20160225*
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	161343	60	20160601*
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15400002	40	20160225
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	154000	59	20160225*
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	161343	44	20160601*
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15400002	40	20160225

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1212021-02	60	1411270
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1501047-01	60	AR-15-FG-015509-01
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1607011	40	20160818*
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1212021-02	48	1411270
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1501047-01	30	AR-15-FG-015509-01
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1607011	40	20160818*
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B02-285592	60	20130909
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14I10-B03-302263	40	20141020
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01-320761	40	20160407
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B02-285592	60	20130909
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14I10-B03-302263	40	20141020
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01-320761	36	20160407
Caelo	Prednisolonacetat	12091814	80	20120416
Caelo	Prednisolonacetat	12324502	40	20121112
Caelo	Prednisolonacetat	13262605	60	20130923
Caelo	Prednisolonacetat	13262605	60	20130923
Caelo	Prednisolonacetat	13262605	47	20130923
Euro OTC	Prednisolonacetat	1306040	40	20130812
Euro OTC	Prednisolonacetat	1209028-03	60	AR-15-FG-010480-01
Euro OTC	Prednisolonacetat	1512020	45	20160119*
Euro OTC	Prednisolonacetat	1512020	44	20160119*
Fagron	Prednisolonacetat	12H14-N07	40	20120829
Fagron	Prednisolonacetat	15I23-B04-345785	40	20151014
Fagron	Prednisolonacetat	12H14-N07	49	20120829
Caelo	Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	13304703	40	20130904
Caelo	Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	13304704	60	1411052
Caelo	Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	16174715	40	20160930
Fagron	Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	14E07-B06-295251	60	20140623
Fagron	Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	18D23-B08-351348	40	1812421
Caelo	Prednison	12232716	60	20120829
Caelo	Prednison	12232716	60	20120829
Caelo	Prednison	192455	40	31102019*
Euro OTC	Prednison	1401042-02	60	1605276
Euro OTC	Prednison	1604051	40	20160523*
Euro OTC	Prednison	1604051	40	20160523*
Fagron	Prednison	13C14-B40-289148	60	20131223
Fagron	Prednison	16J19-B02-328642	40	20161221
Euro OTC	Pregnenolon	1204040-01	40	1404311
Euro OTC	Pregnenolon	1312007-01	60	8985
Euro OTC	Pregnenolon	1602001	45	20160208*
Euro OTC	Pregnenolon	1612019	40	20170131*
Fagron	Pregnenolon	15B11-B07-310278	45	9338
Fagron	Pregnenolon	18L27-B02-357840	40	20190220
Caelo	Prilocainhydrochlorid	15230305	60	20150723
Fagron	Prilocainhydrochlorid	13I02-N03	40	1403257
Fagron	Prilocainhydrochlorid	13I02-N03	40	20130918
Fagron	Prilocainhydrochlorid	14H13-B03-297591	60	AR-15-FG-016323-01
Caelo	Procainhydrochlorid	13109906	60	AR-15-FG-008935-01
Caelo	Procainhydrochlorid	15006906	60	20150209
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1601014	60	20160203*
Fagron	Procainhydrochlorid	13F12-B40-301798	60	20141210
Fagron	Procainhydrochlorid	15J27-B10-322937	40	20151113
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319601	40	20151014
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17060903	40	20170315
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1111053-01	30	20120119

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1506033	60	0000010482
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1506034	60	0000010483
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1509008	60	20150914*
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1511008	60	20151119*
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1601009	45	20160128*
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1601001	45	20160128*
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1603004	40	20160406*
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1506033	30	0000010482
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1601009	45	20160128*
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16A20-B02-319103	40	20160209
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16A20-B02-319103	40	20160209
Caelo	Promethazinhydrochlorid	13119214	60	20130506
Caelo	Promethazinhydrochlorid	161466	40	20160621*
Caelo	Propranololhydrochlorid	12370712	60	20130116
Caelo	Propranololhydrochlorid	12370712	60	20130116
Caelo	Propranololhydrochlorid	15283302	40	20150929
Fagron	Propranololhydrochlorid	13I13-N04	40	1402307
Fagron	Propranololhydrochlorid	15F16-B02-312979	40	20150630
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373523	40	1402440
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13365009	60	20131203
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	162595	40	20161005*
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	162595	40	20161005*
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	190732	40	20190404*
Caelo	Propyphenazon	12039103	40	1402051
Caelo	Propyphenazon	13332206	60	20131009
Fagron	Propyphenazon	16E02-B08-327928	40	20160602
Fagron	Propyphenazon	16H25-B01-334972	40	20161227
Euro OTC	Pyridoxal-5-phosphat	1302029-01	40	8897
Euro OTC	Pyridoxal-5-phosphat	1302029-01	40	20130315
Euro OTC	Pyridoxal-5-phosphat	1701015	40	20170220*
Euro OTC	Pyridoxal-5-phosphat	1701015-01	40	20170220
Euro OTC	Pyridoxal-5-phosphat	1902022	40	20190320*
Euro OTC	Pyridoxal-5-phosphat	1908001	40	20190903*
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	14262302	60	20141002
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	162225	40	20160825*
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1401044-01	60	20140221
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1407009-01	60	20140807
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1507012	60	20150721*
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1601039	60	20160203*
Caelo	Reisstärke	12068525	40	20120327
Caelo	Reisstärke	16144501	40	20160504
Fagron	Reisstärke	16B25-B01-327231	40	20160308
Fagron	Reisstärke	16B25-B01-327231	40	AR-17-FG-015298-02
Caelo	Resorcin	13293108	60	AR-15-FG-006906-01
Caelo	Resorcin	161533	40	20160524*
Fagron	Resorcin	12G24-N04	40	1401462
Fagron	Resorcin	13I18-B09-291533	45	20130606
Euro OTC	Ribavirin	1308001	45	20130902*
Euro OTC	Ribavirin	1604012	40	20160428*
Caelo	Riboflavin	12003317	40	1405155
Caelo	Riboflavin	13305203	60	AR-15-FG-005686-01
Caelo	Riboflavin	14322008	40	AR-16-FG-013669-01
Euro OTC	Riboflavin	1701050	40	20170214*
Euro OTC	Riboflavin	1701050-01	40	20170214
Fagron	Riboflavin	13D02-N03	40	AR-15-FG-000733-01
Fagron	Riboflavin	13D02-N03	40	20130405
Fagron	Riboflavin	15G20-B13-310997	60	20150819
Fagron	Riboflavin	16B18-B06-319026	40	AR-16-FG-014466-01
Fagron	Riboflavin	17G14-B05-337885	40	AR-18-FG-000141-01

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Fagron	Riboflavinphosphat-Natrium	13I26-N06	40	1403705
Fagron	Riboflavinphosphat-Natrium	15J02-B03-313137	60	AR-16-FG-009883-02
Fagron	Riboflavinphosphat-Natrium	17A03-B01-335897	40	AR-18-FG-000920-01
Caelo	Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat	181569	40	20180802*
Euro OTC	Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat	1707006	40	20171013*
Euro OTC	Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat	1903027	40	20190416*
Caelo	Saccharin-Natrium	172110	40	20170831*
Caelo	Saccharin-Natrium	162210	39	20160811*
Caelo	Saccharin-Natrium	172592	40	20171206*
Fagron	Saccharin-Natrium	13I20-B06-291654	40	AR-17-FG-012457-01
Fagron	Saccharin-Natrium	14F30-B02-296322	40	AR-17-FG-022421-01
Fagron	Saccharin-Natrium	14F30-B02-296322	40	AR-18-FG-007117-02
Caelo	Saccharose	13352909	40	1410501
Caelo	Saccharose	14340003	60	20141114
Caelo	Saccharose	161999	40	20160714*
Caelo	Saccharose	162060	40	20160808*
Caelo	Saccharose	163286	40	20161219*
Caelo	Saccharose	163081	40	20161115*
Caelo	Saccharose	171066	40	20170511*
Caelo	Saccharose	172133	40	20170817*
Caelo	Saccharose	173247	40	20180117*
Caelo	Saccharose	181582	40	20180605*
Caelo	Salicylsäure	13344002	60	20131029
Caelo	Salicylsäure	13344018	60	20131020
Caelo	Salicylsäure	160109	60	20160229*
Euro OTC	Salicylsäure	1110020-01	40	20120125
Euro OTC	Salicylsäure	1509007	60	20150929*
Fagron	Salicylsäure	16I15-B08-333932	40	20170210
Fagron	Salicylsäure	190263	40	20190121
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12350204	80	1403711
Caelo	Scopolaminhydrobromid	14278801	60	1504154
Caelo	Scopolaminhydrobromid	15054501	60	1511156
Caelo	Scopolaminhydrobromid	190869	40	20190604*
Caelo	Scopolaminhydrobromid	172303	40	20170926*
Caelo	Scopolaminhydrobromid	15054501	28	1511156
Caelo	Scopolaminhydrobromid	190869	40	20190604*
Fagron	Scopolaminhydrobromid	15L09-B04-334706	40	20151228
Fagron	Scopolaminhydrobromid	15L09-B04-334706	40	20151228
Caelo	Selenhefe	13347911	40	1509355
Caelo	Selenhefe	17002202	40	1707512
Caelo	Selenhefe	17002208	40	20170126
Caelo	Selenhefe	173332	40	20180207*
Euro OTC	Selenhefe	L1204012-01	40	1403461
Euro OTC	Serin	1512012	60	20160112*
Euro OTC	Serin	1606020-01	40	20160714
Euro OTC	Serin	1606020	40	20160714*
Euro OTC	Serin	1711033	40	20171208*
Euro OTC	Serin	1904034	40	20190521*
Caelo	Siam-Benzoe	12321312	40	zu erfassen
Caelo	Sildenafilcitrat	160498	60	20160307*
Caelo	Sildenafilcitrat	170715	40	20170529*
Caelo	Sildenafilcitrat	170715	40	20170529*
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010-01	60	20131209

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010-04	40	20150309
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1908006	40	20190906*
Fagron	Sildenafilcitrat	13F24-N03	40	1402052
Fagron	Sildenafilcitrat	13J15-N01	80	20131030
Caelo	Softisan [®] 601	13296104	40	1403144
Caelo	Softisan [®] 601	15184905	60	20150611
Caelo	Softisan [®] 601	172178	40	20170817*
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	13030504	40	1404399
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	13279813	40	20130903
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	17118101	40	20170620
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	191879	40	20190712*
Caelo	Sorbinsäure	12038025	40	20120315
Caelo	Sorbinsäure	13334008	60	AR-15-FG-007849-01
Caelo	Sorbinsäure	14176214	40	20140708
Caelo	Sorbinsäure	14380714	40	20150209
Caelo	Sorbinsäure	162080	40	20160722*
Caelo	Sorbinsäure	15382002	40	20151112
Caelo	Sorbinsäure	172056	40	20170823*
Caelo	Sorbinsäure	162080	40	20160722*
Caelo	Sorbinsäure	191114	40	20190502*
Caelo	Sorbitanmonostearat	12274801	40	20120924
Caelo	Sorbitanmonostearat	162352	40	20160826*
Caelo	Sorbitanmonostearat	17030805	40	20170210
Caelo	Sorbitanmonostearat	172564	40	20171027*
Fagron	Sorbitanmonostearat	14J07-B02-299399	60	AR-16-FG-004368-01
Caelo	Sorbitol	13278217	40	20130920
Caelo	Sorbitol	16038501	40	20160315
Caelo	Sorbitol	163531	40	20170119*
Caelo	Sorbitol	16353107	40	20170119
Euro OTC	Sorbitol	1506052	60	20150713*
Euro OTC	Sorbitol	1512016	60	20160113*
Euro OTC	Sorbitol	1604007	40	20160428*
Euro OTC	Sorbitol	1610018	40	20161121*
Caelo	Spironolacton	14378715	40	20150211
Caelo	Spironolacton	160773	60	20160415*
Caelo	Spironolacton	190158	40	20190308*
Euro OTC	Spironolacton	1212034-01	50	1403151
Euro OTC	Spironolacton	1212034-01	42	20130215
Euro OTC	Spironolacton	1602006	45	20160309*
Fagron	Spironolacton	15G22-B10-311159	40	20150728
Fagron	Spironolacton	2294216E20-B06-322016	40	20160531
Caelo	Stearinsäure 50	12241910	40	AR-15-FG-007284-01
Caelo	Stearinsäure 50	14359310	60	20150126
Caelo	Stearinsäure 50	14359310	60	AR-16-FG-004044-01
Caelo	Stearinsäure 50	14359314	60	20150126
Caelo	Stearinsäure 50	170810	40	20170426*
Caelo	Stearinsäure 50	170810	40	20170426*
Caelo	Sulfacetamid	11085910	40	1402651
Caelo	Sulfacetamid	15445901	40	20160126
Caelo	Sulfacetamid	15445901	40	20160126
Euro OTC	Sulfacetamid	1312012-01	60	20140117
Euro OTC	Sulfacetamid	1509018	60	20150929*
Caelo	Sulfadiazin	12164101	40	1402053
Caelo	Sulfadiazin	13150011	60	20130708
Caelo	Sulfadiazin	170566	40	20170330*
Caelo	Sulfadiazin	17056602	40	20170330
Caelo	Sulfadiazin	17056602	40	20170330
Caelo	Sulfadiazin	191850	40	20190730*
Caelo	Sulfogaiacol-Hydrat	13405805	45	20140108
Caelo	Sulfogaiacol-Hydrat	190303	40	20190222*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Gatt-Koller	Sulfogaiacol-Hydrat	1156/04152115	60	20150410
Gatt-Koller	Sulfogaiacol-Hydrat	4543/01170317	40	AR-17-FG-012520-01
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	11351911	40	20120102
Galke	Süßholzwurzel, geschält	22728	40	beim Lieferant
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	17D11-B04-332593	40	20170505
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	17D11-B04-332593	40	20170505
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	17F14-B02-335945	20	1804106
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	18B21-B08-347192	40	1809264
Fagron	SyrSpend [®] SF Alka	18C13-B11-350851	40	20180502
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4	15A26-B04-311720	40	1608352
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4	15A26-B04-311720	40	20150223
Fagron	SyrSpend [®] SF pH4	15A26-B04-305667	40	1701055
Caelo	Tang, geschn.	13230805	40	AR-15-FG-007678-01
Caelo	Tang, geschn.	15418801	60	AR-17-FG-007505-01
Caelo	Tannin	12336016	60	20121127
Caelo	Tannin	172092	40	20170829*
Fagron	Tannin	13H30-B03-287645	60	1711482
Fagron	Tannin	16D08-B04-328410	40	AR-17-FG-015963-01
Fagron	Tannin	16D08-B04-328410	40	20160425
Euro OTC	Taurin	1306024-01	50	20130822
Euro OTC	Taurin	1504032-01	60	20150430
Euro OTC	Taurin	1504032-01	60	9167
Euro OTC	Taurin	1602011	60	20160218*
Euro OTC	Taurin	1607035	40	20160819*
Euro OTC	Taurin	1704001	40	20170426*
Euro OTC	Taurin	1904003	40	20190425*
Caelo	Testosteron	13406004	50	20131219
Caelo	Testosteron	13406004	50	20131219
Caelo	Testosteron	15244906	60	20150814
Caelo	Testosteron	16311506	40	20161123
Caelo	Testosteron	15244906	38	20150814
Euro OTC	Testosteron	1307001-01	40	1402309
Euro OTC	Testosteron	1511005	60	20151119*
Euro OTC	Testosteron	1604049	40	20160510*
Euro OTC	Testosteron	1511005	35	20151119*
Euro OTC	Testosteron	1604049	34	20160510*
Fagron	Testosteron	12F13-N02	40	20120628
Fagron	Testosteron	15E18-B08-307772	60	20150526
Fagron	Testosteron	17J26-B01-342032	40	20171205
Fagron	Testosteron	15E18-B08-307772	54	20150526
Caelo	Testosteronpropionat	12163607	40	AR-15-FG-000623-01
Caelo	Testosteronpropionat	15444709	40	1707612
Euro OTC	Testosteronpropionat	1109024-02	60	1503607
Euro OTC	Testosteronpropionat	1511003	60	20151111*
Euro OTC	Testosteronpropionat	1512023	45	20151230*
Euro OTC	Testosteronpropionat	1511003	43	20151111*
Euro OTC	Testosteronpropionat	1512023	45	20151230*
Caelo	Tetracain Base	171117	40	20170512*
Caelo	Tetracain Base	181249	40	20180605*
Euro OTC	Tetracain Base	1405025-01	60	AR-14-FG-012475-01
Euro OTC	Tetracain Base	1512022	45	20160128*
Fagron	Tetracain Base	12L19-N10	40	20130108
Fagron	Tetracain Base	14A16-B04-292915	60	20140205
Fagron	Tetracain Base	14A16-B04-292916	60	20140205
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019822	40	20120228
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437108	40	20160211
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1506040	60	20150713*
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1512019	45	20151228*
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1612005	40	20170112*
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1807017	40	20180730*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03-322151	40	20160112
Fagron	Tetracainhydrochlorid	16G28-B03-327368	40	20160826
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	13201303	60	20130807
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	13201303	60	20130807
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	161167	60	20160504*
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	15230712	40	20150819
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1302012-01	40	1411585
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1506012	60	20150707*
Caelo	Thalidomid	13395704	60	20140207
Caelo	Thalidomid	15276711	40	1704508
Caelo	Thalidomid	182496	40	20181022*
Fagron	Thalidomid	14E27B04295348	60	1503608
Fagron	Thalidomid	15A13-B01-312230	40	1704509
Caelo	Theophyllin	12166316	40	1402055
Caelo	Theophyllin	12341101	60	20121115
Caelo	Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat	12145301	40	20120628
Caelo	Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat	12363708	40	20130116
Caelo	Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat	13268609	40	1412133
Caelo	Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat	15380302	40	20160211
Caelo	Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat	17073707	30	20170323
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	14069502	60	20140321
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	14069502	60	8986
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	160156	60	20160316*
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1211008-02	60	20121122
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1612004	40	20170117*
Caelo	Thymol	14025805	60	20140127
Caelo	Thymol	16144101	40	20160606
Euro OTC	Thymol	1312022-02	60	20131219
Euro OTC	Thymol	1510004	60	20151016*
Fagron	Thymol	15H13-B05-328912	40	20151118
Audor	Tobramycinsulfat	AP15061047002T	40	1608462
Audor	Tobramycinsulfat	AP15061047002T	40	20160322
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1301011-02	60	1508071
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1505015-01	60	8963
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1510035-01	60	9202
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1510035	60	20151208*
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1807045	40	20180917*
Fagron	Tobramycinsulfat	12G03-N03	40	1404541
Fagron	Tobramycinsulfat	15I17-B04-315697	45	20150928
Fagron	Tobramycinsulfat	16B05-B03-336397	40	1801385
Klenk	Tormentillwurzelstock	6911B141114	60	AR-15-FG-014020-01
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13103201	40	20130424
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13361602	40	1407634
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	16236603	40	20160819
Audor	Tranexamsäure	APX1508016MT	40	20170224
Audor	Tranexamsäure	APX1803027MT	40	20180430
Fagron	Tranexamsäure	14G21-B08-292225	60	AR-17-FG-016394-01
Fagron	Tranexamsäure	14L15-B06-3000036	60	AR-15-FG-008937-02
Caelo	Tretinoin	15028403	60	1507086
Caelo	Tretinoin	15239503	60	20150717

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Tretinoin	15028403	60	1507086
Caelo	Tretinoin	15239503	60	20150717
Euro OTC	Tretinoin	1402007-02	60	1507085
Euro OTC	Tretinoin	1510007	60	20151102*
Euro OTC	Tretinoin	1604059	40	20160603*
Euro OTC	Tretinoin	1402007-02	60	1507085
Euro OTC	Tretinoin	1510007	60	20151102*
Fagron	Tretinoin	15F01-B06-317884	40	20150619
Fagron	Tretinoin	15F01-B06-317884	40	20150619
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	15106905	45	20150527
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	15106905	40	20150527
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	15106911	40	20150527
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	12A03-N09	40	20120117
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	12K07-N13	80	AR-15-FG-003373-01
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	14B13-B30-316101	40	20140311
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	18A19-B05-351174	40	1811263
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	18E09-B04-353921	40	1907730
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	18A19-B05-351174	32	1811263
Caelo	Triamcinolonacetonid	13256607	100	AR-15-FG-003755-01
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379921	60	1503634
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1303001-02	40	20130815
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1211013-02	30	20130417
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1508008	60	20150902*
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1601021	45	20160119*
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1605010	40	20160531*
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1608005	40	20160906*
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1605010	25	20160531*
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1608005	22	20160906*
Fagron	Triamcinolonacetonid	12E15-N03	60	1412051
Fagron	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308572	60	20150402
Caelo	Triclosan	13391808	60	20131211
Caelo	Triclosan	14121209	45	20140718
Euro OTC	Triclosan	1406032-01	60	20140710
Euro OTC	Triclosan	1507041	60	20150804*
Euro OTC	Triclosan	1510045	60	20150511*
Euro OTC	Triclosan	1602003	45	20160204*
Euro OTC	Triclosan	1701032	40	20170207*
Fagron	Triclosan	17K02-B06-343548	40	20180105
Caelo	Trometamol	14050002	40	20140220
Caelo	Trometamol	161688	40	20160615*
Caelo	Trometamol	16168810	40	20160615
Euro OTC	Trometamol	1803016	40	20180320*
Fagron	Trometamol	13E22-N05	40	AR-17-FG-016395-01
Fagron	Trometamol	18A23-B10-351258	40	20180306
Fagron	Tropicamid	14D23-B04-293294	60	AR-15-FG-001641-01
Fagron	Tropicamid	16G19-B05-324829	40	20160905
Fagron	Tropicamid	17J06-B04-341322	40	1807428
Fagron	Tyrosin	13G24-N22	60	1411030
Fagron	Tyrosin	16B26-B01-322911	40	20160324
Fagron	Tyrosin	18E15-B02-359934	40	20181001
Fagron	Tyrothricin	12K14-N01	40	1509178
Fagron	Tyrothricin	12K14-N01	60	AR-15-FG-001172-01
Fagron	Tyrothricin	14A23-B05-294146	60	AR-15-FG-015005-01
Caelo	Ubidecarenon	14004504	60	AR-15-FG-009220-01
Caelo	Ubidecarenon	17209402	40	20170823
Caelo	Ubidecarenon	17209402	40	20170823
Caelo	Ubidecarenon	172094	35	20170823*
Euro OTC	Ubidecarenon	1205029-01	40	20121009
Euro OTC	Ubidecarenon	1605030	40	20160623*
Euro OTC	Ubidecarenon	1703026	40	20170406*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Ubidecarenon	1801019	40	20180126*
Fagron	Ubidecarenon	16G26-B01-331742	40	20170110
Fagron	Ubidecarenon	18J24-B01-357225	40	20181121
Audor	Uridin	APIB160018211AU	40	20161118
Fagron	Uridin	11G07-N04	60	1402481
Fagron	Uridin	13K18-B31-288497	60	20131129
Euro OTC	Valin	1604055	40	20160601*
Euro OTC	Valin	1701026	40	20170222*
Euro OTC	Valin	1904006	40	20190423*
Fagron	Valin	15A14-B07-307756	60	9198
Audor	Vancomycinhydrochlorid	APHAP1609006EV	40	AR-18-FG-000670-01
Euro OTC	Vancomycinhydrochlorid	1407047-01	60	AR-15-FG-008950-01
Euro OTC	Vancomycinhydrochlorid	1506029	60	AR-15-FG-009077-01
Euro OTC	Vancomycinhydrochlorid	1610038	40	20161208*
Euro OTC	Vancomycinhydrochlorid	1810013	40	20181029*
Euro OTC	Vancomycinhydrochlorid	1908025	40	20190923*
Fagron	Vancomycinhydrochlorid	17I18-B08-340944	40	20171109
Fagron	Vancomycinhydrochlorid	18L18-B02-359948	40	20190207
Caelo	Vanillin	14044413	60	20140227
Caelo	Vanillin	15135302	60	AR-17-FG-022168-03
Caelo	Vanillin	160895	60	20160421*
Caelo	Vanillin	191201	40	20190515*
Fagron	Vanillin	13J01-N07	60	20130926
Caelo	Veilchenwurzel	11026705	40	20110221
Caelo	Wacholderbeeren, zerstoßen	13367302	40	20131122
Caelo	Wachs, gebleicht	13378619	20	1509364
Caelo	Wachs, gebleicht	14336620	60	20141125
Caelo	Wachs, gebleicht	15292022	40	20150827
Caelo	Wachs, gelb	13335507	60	20131011
Caelo	Wachs, gelb	15317602	60	20151007
Klenk	Wachs, gelb	0290A170314	40	1908177
Klenk	Wachs, gelb	0290A170915	40	20190507
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	11374504	40	20120112
Caelo	Weinsäure	15130201	60	20150416
Caelo	Weinsäure	15164001	60	1704461
Caelo	Weinsäure	161468	40	20160607*
Euro OTC	Weinsäure	1907022	40	20190813*
Fagron	Weinsäure	13I25-B01-294093	60	1711509
Fagron	Weinsäure	14G07-B02-308554	40	20140827
Caelo	Weizenstärke	14023203	60	AR-16-FG-011433-01
Caelo	Weizenstärke	15124707	60	20150527
Klenk	Weizenstärke	0104A141114	60	20141210
Klenk	Weizenstärke	0104A160512	40	20160628
Caelo	Wollwachsalkohole	13380601	40	1412037
Caelo	Wollwachsalkohole	153703	60	20151111*
Caelo	Wollwachsalkohole	153703	60	20151111*
Caelo	Wollwachsalkohole	163530	40	20161223*
Caelo	Wollwachsalkohole	191275	40	20190606*
Caelo	Xylitol	14068206	60	20140317
Caelo	Xylitol	15135405	60	20150417
Caelo	Xylitol	15135405	40	20150417
Fagron	Xylitol	14G04-B04-298356	60	AR-15-FG-008046-01
Fagron	Xylitol	14G04-B04-303524	60	20140919
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	13344901	60	1501655
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	13344901	60	20131119
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	16074211	40	20160318
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	13I18-B03-295481	60	AR-15-FG-007785-01
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	14K19-B05-305006	60	20141128
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	14K19-B05-305006	60	20141128
Caelo	Xylose	14218902	60	AR-14-FG-013086-01

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Xylose	17160902	40	20170704
Fagron	Xylose	13A31-B40-292395	60	20140407
Fagron	Xylose	16A25-B05-328261	40	20160215
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	15383301	40	20151127
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	153833	40	20151127*
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	170204	40	20170126*
Caelo	Zinkgluconat	170165	40	20170125*
Caelo	Zinkgluconat	170951	40	20170518*
Euro OTC	Zinkgluconat	1407033-02	60	20140902
Euro OTC	Zinkgluconat	1508007	60	20150827*
Euro OTC	Zinkgluconat	1603035	40	20160427*
Euro OTC	Zinkgluconat	1807019	40	20180725*
Caelo	Zinkstearat	180628	40	20180322*

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 1 Chargen. Daran wurden 40 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
Pharmorgana	Natriumdichloracetat	1000150016	40	beim Lieferant

Anhang C: Zusätzliche Validierproben (Typ C)

Entfällt.

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).

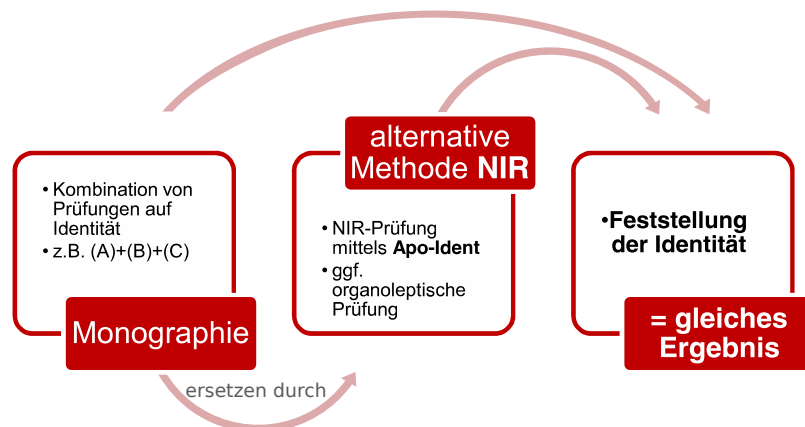


Abbildung 2: Die Kombination von Prüfungen der Monographie wird durch die alternative Methode NIR-Spektroskopie mittels *Apo-Ident* ersetzt. Dies ist zulässig, weil beide Prüfverfahren zur Feststellung der Identität des Ausgangsstoffes führen.

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 ; ROTTA: Apothekenbetriebsordnung, Kommentar § 6 Rn. 10, 2010

Index

- 2,3-Dithioweinsäure, *siehe*
Dimercaptobernsteinsäure, [35](#)
- Acidum glycyrrhiza, *siehe* Glycyrrhizinsäure,
[39](#)
- Amygdalin, [19](#)
- Amygdalin, Bittermandelextrakt 98%, [23](#)
- Amygdalinum, *siehe* Amygdalin, [19](#)
- Calcium Ethanolamine Phosphate, *siehe*
Calciumcolaminphosphat, [27](#)
- Calcium-EAP, *siehe*
Calciumcolaminphosphat, [27](#)
- Calciumcolaminphosphat, [27](#)
- Deoxycholic acidum, *siehe* Desoxycholsäure,
[31](#)
- Desoxycholsäure, [31](#)
- Dimercaptobernsteinsäure, [35](#)
- DMSA, *siehe* Dimercaptobernsteinsäure, [35](#)
- Glycyrrhizinsäure, [39](#)
- Griffonia Extrakt, [43](#)
- Griffonia Seed Extract, *siehe* Griffonia
Extrakt, [43](#)
- Griffonia simplicifolia, *siehe* Griffonia
Extrakt, [43](#)
- L-Carnitin HCL, *siehe* L-Carnitin
Hydrochlorid, [47](#)
- L-Carnitin Hydrochlorid, [47](#)
- L-Carnitine hydrochloricum, *siehe* L-Carnitin
Hydrochlorid, [47](#)
- L-Carnitintartrat, [51](#)
- Laetrile, *siehe* Amygdalin, [19](#)
- meso-2,3-Dimercaptobernsteinsäure, *siehe*
Dimercaptobernsteinsäure, [35](#)
- Mg-Ca-K-colaminphosphat, [55](#)
- Multi-Mineral Ethanolamine Phosphate
Formula B, *siehe*
Mg-Ca-K-colaminphosphat, [55](#)