

Validierungsdokumentation  
*Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)*

HiperScan GmbH

5. Mai 2020



# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                   |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Einleitung</b>                                                                 | <b>7</b>  |
| Kontext dieses Dokuments                                                          | 7         |
| Kriterien für die Aufnahme von Substanzen                                         | 8         |
| Validierungskonzept                                                               | 9         |
| Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen                                | 10        |
| Besonderheiten einzelner Substanzklassen                                          | 12        |
| Aussagekraft der Prüfung mit <i>Apo-Ident</i>                                     | 13        |
| Fazit                                                                             | 14        |
| <b>Begriffserklärung</b>                                                          | <b>15</b> |
| <b>Zusammenfassung</b>                                                            | <b>19</b> |
| Validierproben                                                                    | 19        |
| Ergebnis der Validierung                                                          | 19        |
| <b>Validierungsberichte</b>                                                       | <b>21</b> |
| Alfason Basis Cresa®                                                              | 21        |
| Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant® Kindercreme                         | 27        |
| alpha-Bisabolol (Racemat) mind. 85%                                               | 33        |
| Angelikawurzelöl                                                                  | 37        |
| Anisöl Bio                                                                        | 43        |
| Arganöl                                                                           | 49        |
| Balm Bio Nature                                                                   | 53        |
| Bananen-Aroma                                                                     | 57        |
| Basilikumöl                                                                       | 61        |
| Beifußöl                                                                          | 65        |
| Benzoe Siamöl 20%                                                                 | 69        |
| Bepanthen® Wund- und Heilsalbe                                                    | 75        |
| Bergamottöl                                                                       | 79        |
| Bergbohnenkrautöl                                                                 | 83        |
| Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl                                   | 87        |
| Campheröl                                                                         | 95        |
| Cardamom (etherisches Öl)                                                         | 99        |
| Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl | 103       |
| Citronellöl                                                                       | 109       |
| Citronenöl / Limettenöl                                                           | 113       |
| Contramarum-Aroma                                                                 | 119       |
| Dermatop® Basissalbe                                                              | 125       |
| Dexeryl®                                                                          | 129       |
| Dichloressigsäure                                                                 | 135       |
| Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm® Lotion                                         | 139       |
| Erdbeer-Aroma                                                                     | 145       |
| Ethanol 70% rein / vergällt                                                       | 151       |
| Excipial® Mandelölsalbe                                                           | 161       |
| Fenchelöl                                                                         | 167       |
| Fenistil® Gel                                                                     | 171       |
| Fettsalben                                                                        | 175       |
| Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weikstannenöl                      | 185       |
| Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl                                      | 191       |
| Himbeer-Aroma                                                                     | 197       |
| Hydrophile Salben                                                                 | 203       |
| Immortelleöl                                                                      | 231       |
| Ingweröl                                                                          | 237       |
| Kamille, blau (etherisches Öl)                                                    | 243       |
| Kamillenöl, marokkanisch                                                          | 247       |
| Kamillenöl, röm.                                                                  | 251       |

|                                                                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Karottensamenöl                                                                                                   | 255 |
| Kreuzkümmelöl                                                                                                     | 259 |
| La Roche-Posay Cold Cream Naturel                                                                                 | 263 |
| La Roche-Posay Toleriane                                                                                          | 267 |
| Lachsöl                                                                                                           | 273 |
| Latschenkiefernöl                                                                                                 | 277 |
| Lemongrasöl                                                                                                       | 283 |
| Liniment-Salben                                                                                                   | 289 |
| Linola® Fett Creme / Linola® H Fett N / Alfason® Repair                                                           | 297 |
| Lipolotio urea 5% F Körperlotion                                                                                  | 303 |
| Lygal® Kopfsalbe N 3%                                                                                             | 307 |
| Lygal® Salbengrundlage                                                                                            | 311 |
| Majoranöl                                                                                                         | 317 |
| Mandarinöl, grün                                                                                                  | 323 |
| Manukaöl                                                                                                          | 327 |
| Melisse 30 % (etherisches Öl)                                                                                     | 333 |
| Melissenöl                                                                                                        | 337 |
| Myrrhenöl                                                                                                         | 341 |
| Nelkenöl                                                                                                          | 345 |
| Neroliöl                                                                                                          | 349 |
| Neuroderm® Pflegecreme Lipo                                                                                       | 353 |
| Nicotin                                                                                                           | 357 |
| Orangen-Aroma                                                                                                     | 361 |
| Palmarosaöl Bio                                                                                                   | 367 |
| Panthenol-Salbe Lichtenstein                                                                                      | 371 |
| Parfümöl Vanille                                                                                                  | 375 |
| Patchouli Öl                                                                                                      | 379 |
| Pfefferminzöl                                                                                                     | 383 |
| Ravensara (etherisches Öl)                                                                                        | 389 |
| Rosen-Geranie-Öl Bio                                                                                              | 395 |
| Rosenholzöl                                                                                                       | 401 |
| Rosmarin Campheröl                                                                                                | 407 |
| Salbe Asche Basis / Neribas®                                                                                      | 411 |
| Salbeiöl                                                                                                          | 419 |
| Salicyl-Vaselin 10%                                                                                               | 423 |
| Sandelholzöl                                                                                                      | 427 |
| Schafgarbenöl                                                                                                     | 431 |
| Sebexol® Rezepturgrundlage / Sebexol® Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans<br>Karrer Hydrocreme MikroSilber | 435 |
| Siam-Benzoe (Lösung)                                                                                              | 445 |
| Solutio Cordes®                                                                                                   | 449 |
| Spanischhopfenöl                                                                                                  | 455 |
| Spearmintöl                                                                                                       | 459 |
| Stomahesive® Adhäsivpaste                                                                                         | 463 |
| Teebaumöl                                                                                                         | 467 |
| Thuja (etherisches Öl)                                                                                            | 473 |
| Thymianöl, rot                                                                                                    | 477 |
| Thymianöl, weiß / Korianderöl                                                                                     | 483 |
| Vetiver Bourbon Öl                                                                                                | 489 |
| Wacholderbeeröl                                                                                                   | 495 |
| Wachssalbe (stabilisiert)                                                                                         | 499 |
| Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)                                                                             | 505 |
| Wasser und wässrige Lösungen                                                                                      | 511 |
| Weißes Vaselinöl                                                                                                  | 521 |
| Wintergreenöl                                                                                                     | 525 |
| Ylang-Ylangöl                                                                                                     | 529 |
| Zedernholzöl                                                                                                      | 533 |

|                                                                                   |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Zimtöl (Ceylon) . . . . .                                                         | 539        |
| Zirbelkieferöl . . . . .                                                          | 543        |
| Zypressenöl . . . . .                                                             | 547        |
| <b>Anhang</b>                                                                     | <b>553</b> |
| Zusätzliche Kalibrierproben ( <i>Typ A</i> ) . . . . .                            | 553        |
| Zusätzliche Validierproben ( <i>Typ B</i> ) . . . . .                             | 555        |
| Zusätzliche Validierproben ( <i>Typ C</i> ) . . . . .                             | 557        |
| Anforderungen an die Validierung . . . . .                                        | 559        |
| Konformität von <i>Apo-Ident</i> mit dem <i>Europäischen Arzneibuch</i> . . . . . | 560        |
| <b>Literatur</b>                                                                  | <b>561</b> |
| <b>Index</b>                                                                      | <b>563</b> |



## Einleitung

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

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

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

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

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

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

## Kontext dieses Dokuments

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

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

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

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

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

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

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

## Kriterien für die Aufnahme von Substanzen

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

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

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

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



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

## Validierungskonzept

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

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

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

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

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

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

## Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen

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

### 1. Sammeln der Referenzspektren (Kalibrierprobe)

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

### 2. Generieren der chemometrischen Modelle (Kalibrierung)

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

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

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

### 3. Zusammenstellen der Validierspektren (Validierproben)

Für die Validierung werden bereitgestellt:

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

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

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

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

#### 4. Validierungsläufe und Freigabe

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

#### Besonderheiten einzelner Substanzklassen

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

Die Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)** (oft als *Kosmetika* bezeichnet) enthält Substanzen, für welche keine Spezifikation die Anforderungen an die pharmazeutische Qualität festlegt, weder in einer Arzneibuch-Monographie, in einer Monographie des DAC/NRF noch durch eine Herstellerspezifikation. Folglich können weder die Identität noch Gehalt unabhängig überprüft werden. Zu den Referenzproben liegen keinerlei Zertifikate vor. Es wird hier also nur die Übereinstimmung der Probe mit früheren Proben dieses Produkts festgestellt. Und es wird eine Verwechslung mit den anderen Substanzen ausgeschlossen. (Erstellt der Hersteller einer solchen Substanz eine Spezifikation, legt 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 Validierspektren ein Wert kleiner 100 % anzunehmen ist.

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

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

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

## Aussagekraft der Prüfung mit *Apo-Ident*

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

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

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

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

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

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

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

## Fazit

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

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



## Begriffserklärung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

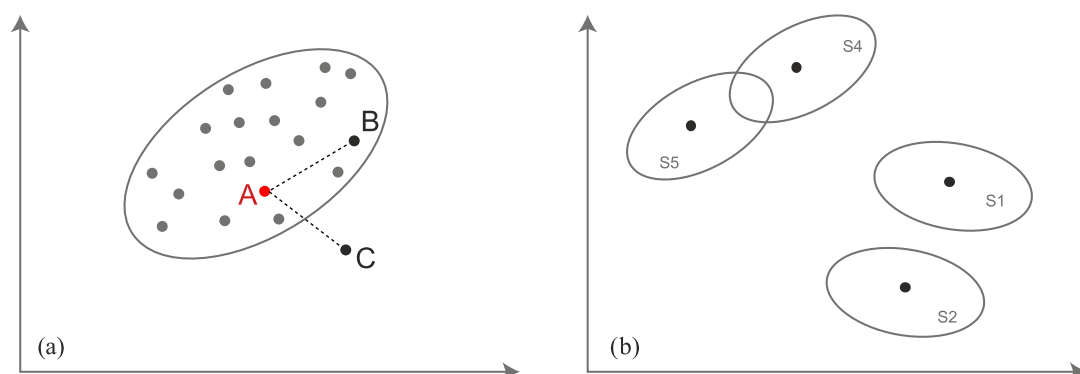


**Abbildung 1:** (a) Der *Mahalanobis-Abstand* von *A* zu *B* ist kleiner als von *A* zu *C*. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich. (b) Der *Mahalanobis-Abstand* zwischen den beiden Messserien *S4* und *S5* ist kleiner als zwischen *S1* und *S2*. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich.

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

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

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

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

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

## Zusammenfassung

Zur Validierung der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* wurden insgesamt 50 566 Spektren von 3676 verschiedenen Chargen von insgesamt 208 Substanzen herangezogen.

### Validierproben

Die Validierproben lassen sich in die folgenden Kategorien einteilen:

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

| Substanzklasse                           | Substanzen | Chargen | Spektren |
|------------------------------------------|------------|---------|----------|
| Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige) | 160        | 495     | 24 045   |

Aus Kategorie *A* wurden insgesamt 24 045 Spektren von 495 Chargen von 160 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

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

| Substanzklasse                           | Substanzen | Chargen | Spektren |
|------------------------------------------|------------|---------|----------|
| Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige) | 204        | 440     | 20 581   |

Aus Kategorie *B* wurden insgesamt 20 581 Spektren von 440 Chargen von 204 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

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

| Substanzklasse                           | Substanzen | Chargen | Spektren |
|------------------------------------------|------------|---------|----------|
| Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige) | 144        | 2911    | 5940     |

Aus Kategorie *C* wurden insgesamt 5940 Spektren von 2911 Chargen von 144 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

### Ergebnis der Validierung

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

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 24 045          | 0              | 2 356 410       |
| <b>Typ B</b> | 0              | 16 177          | 1074           | 2 019 145       |
| <b>Typ C</b> | 0              | 5539            | 257            | 582 225         |

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

|              | Spezifität                   | Erkennungsrate               |
|--------------|------------------------------|------------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,000 00 % (> 99,999 60 %) | 100,000 00 % (> 99,960 41 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,000 00 % (> 99,999 44 %) | 92,326 99 % (> 92,294 61 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,000 00 % (> 99,987 70 %) | 93,201 65 % (> 92,530 92 %)  |

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto 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 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Alfason Basis Cresa®</b>                                     |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30723-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Alfason Basis Cresa®

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

| Substanz             | Typ A | Typ B | Typ C |
|----------------------|-------|-------|-------|
| Alfason Basis Cresa® | 4     | 1     | 30    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Alfason Basis Cresa*<sup>®</sup> wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 194 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Alfason Basis Cresa*<sup>®</sup>. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 851 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Alfason Basis Cresa*<sup>®</sup>.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 20 501 Spektren aus insgesamt 438 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 52 Spektren von 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 31 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Alfason Basis Cresa*<sup>®</sup>.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 30 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

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



- 5888 Spektren von 534 *Apo-Ident*-Kunden aus 2828 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 194             | 0              | 23 851          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 20 501          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 52              | 0              | 5888            |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9599 %) | 100,0000 % (> 96,9072 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7679 %) | 100,0000 % (> 88,4615 %) |

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

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

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

## Nächste chemometrische Nachbarn

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

| Substanz                                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Alfason <sup>®</sup> Repair                | 14,48                  | —                              |
| Linola <sup>®</sup> H Fett N               | 17,44                  | —                              |
| Linola <sup>®</sup> Fett Creme             | 18,11                  | —                              |
| Neribas <sup>®</sup> Salbe                 | 25,61                  | —                              |
| Asche Basis <sup>®</sup> Salbe             | 33,40                  | —                              |
| Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe           | 36,05                  | —                              |
| Bepanthen <sup>®</sup> Wund- und Heilsalbe | 40,23                  | —                              |
| Excipial <sup>®</sup> Lipocreme            | 77,07                  | —                              |



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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30723     | 30723              | 0,00                      | 20,59                           |
| 31071     | 31071              | 0,00                      | 19,05                           |
| 32815     | 32815              | 0,00                      | 17,40                           |
| 32064     | 32064              | 0,00                      | 24,14                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                             |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant<sup>®</sup> Kindercreme</b> |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                                    |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                                  |
| Berichtsnummer                     | 30970-2020-05-05                                                            |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany             |

### Relevante Substanznamen

Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant<sup>®</sup> Kindercreme; Allergika Nachtkerzenölcreme 20%; Dermifant<sup>®</sup> Kindercreme; Nachtkerzenölcreme 20%

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

| Substanz                           | Typ A | Typ B | Typ C |
|------------------------------------|-------|-------|-------|
| Allergika Nachtkerzenölcreme 20%   | 3     | 2     | 0     |
| Dermifant <sup>®</sup> Kindercreme | 3     | 2     | 7     |

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant® Kindercreme*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 23 725 Spektren aus insgesamt 486 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

| Lieferant | Substanz                           | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------------------|---------|-----------|----------|
| Allergika | Allergika Nachtkerzenölcreme...    | 1607031 | 32756     | 40       |
| Allergika | Allergika Nachtkerzenölcreme...    | 1410062 | 32909     | 40       |
| Allergika | Dermifant <sup>®</sup> Kindercreme | 1607032 | 32754     | 40       |
| Allergika | Dermifant <sup>®</sup> Kindercreme | 1801010 | 34033     | 40       |

- 20 421 Spektren aus insgesamt 436 Chargen von 202 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

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

- 5927 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2851 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 320             | 0              | 23 725          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 160             | 0              | 20 421          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 13              | 0              | 5927            |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9598 %) | 100,0000 % (> 98,1250 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9441 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7719 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

### Nächste chemometrische Nachbarn

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

| Substanz                          | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Excipial® U Lipolotio             | 13,87                  | —                              |
| Lipoderm® Lotion                  | 21,48                  | —                              |
| DMS®-Basiscreme High Classic      | 21,71                  | —                              |
| Lipolotio urea 5% F Körperlotion  | 23,75                  | —                              |
| DMS®-Basiscreme High Classic Plus | 26,82                  | —                              |
| Abitima® clinic Körpercreme       | 30,54                  | —                              |
| Dermatest Basis Salbe             | 31,84                  | —                              |
| Neuroderm® Pflegecreme Lipo       | 36,92                  | —                              |
| Excipial® U10 Lipolotio           | 39,18                  | —                              |
| Eucerinum W/O-Grundlage           | 42,45                  | —                              |
| Neuroderm® Pflegecreme            | 43,99                  | —                              |
| DMS®-Basiscreme Classic           | 48,28                  | —                              |
| Hans Karrer Lipocreme MikroSilber | 49,62                  | —                              |
| Fabitol® Basis Creme              | 64,09                  | —                              |

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 30970     | 30970                  | 0,00                         | 17,70                              |
| 31062     | 31062                  | 0,00                         | 21,40                              |
| 33639     | 33639                  | 0,00                         | 18,60                              |
| 31725     | 31725                  | 0,00                         | 19,40                              |
| 31871     | 31871                  | 0,00                         | 17,82                              |
| 33486     | 33486                  | 0,00                         | 18,17                              |

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





# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **alpha-Bisabolol (Racemat) mind. 85%**  
Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)**  
Berichtsdatum **05.05.2020**  
Berichtsnummer **31464-2020-05-05**  
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**  
**Weißeritzstraße 3**  
**01067 Dresden**  
**Germany**

### Relevante Substanznamen

alpha-Bisabolol (Racemat) mind. 85%

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

| Substanz                            | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------------------|-------|-------|-------|
| alpha-Bisabolol (Racemat) mind. 85% | 1     | 3     | 6     |

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *alpha-Bisabolol (Racemat)* mind. 85%. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 23 925 Spektren aus insgesamt 491 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *alpha-Bisabolol (Racemat)* mind. 85%.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                        | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------------------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | alpha-Bisabolol (Racemat) mi... | 16271902 | 32782     | 40       |
| Caelo     | alpha-Bisabolol (Racemat) mi... | 17065801 | 33417     | 40       |
| Caelo     | alpha-Bisabolol (Racemat) mi... | 180585   | 34227     | 40       |

- 20 461 Spektren aus insgesamt 437 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 7 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *alpha-Bisabolol (Racemat)* mind. 85%.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant          | Substanz                        | Charge    | Spektren |
|--------------------|---------------------------------|-----------|----------|
| Caelo              | alpha-Bisabolol (Racemat) mi... | 14322713  | 1        |
| Caelo              | alpha-Bisabolol (Racemat) mi... | 18306002  | 1        |
| Caelo              | alpha-Bisabolol (Racemat) mi... | 18306001  | 1        |
| Caelo              | alpha-Bisabolol (Racemat) mi... | 18058504  | 1        |
| Caelo              | alpha-Bisabolol (Racemat) mi... | 18058506  | 1        |
| Spangro 28.01.2019 | alpha-Bisabolol (Racemat) mi... | 18058506  | 1        |
| Spangro 28.1.2019  | alpha-Bisabolol (Racemat) mi... | 180580506 | 1        |

- 5933 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2853 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 120             | 0              | 23 925          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 120             | 0              | 20 461          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 7               | 0              | 5933            |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9601 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9442 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7764 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *alpha-Bisabolol (Racemat) mind. 85% in der Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz    | Abstand im<br>Hauptmodell | Abstand im<br>Zweite-Stufe-Modell |
|-------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Citronellöl | 49,81                     | –                                 |

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 31464     | 31464                  | 0,00                         | 51,40                              |
| 31465     | 31465                  | 0,00                         | 51,24                              |

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Angelikawurzelöl</b>                                         |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30535-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

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

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

| Substanz         | Typ A | Typ B | Typ C |
|------------------|-------|-------|-------|
| Angelikawurzelöl | 4     | 2     | 7     |

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Angelikawurzelöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 825 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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

- 20 501 Spektren aus insgesamt 438 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 7 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Angelikawurzelöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

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

- 5933 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2852 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 220             | 0              | 23 825          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 20 501          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 6               | 1              | 5933            |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9599 %) | 100,0000 % (> 97,2727 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7764 %) | k.A. (k.A.)              |



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

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

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

## Nächste chemometrische Nachbarn

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

| Substanz          | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------|------------------------|--------------------------------|
| Weihrauchöl       | 26,85                  | —                              |
| Zirbelkieferöl    | 30,13                  | —                              |
| Majoranöl         | 31,43                  | —                              |
| Weißtannenöl      | 38,09                  | —                              |
| Fichtennadelöl    | 39,52                  | —                              |
| Cistrosenöl       | 41,48                  | —                              |
| Campheröl         | 43,67                  | —                              |
| Latschenkiefernöl | 44,86                  | —                              |
| Kreuzkümmelöl     | 44,90                  | —                              |

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30964     | 30964              | 0,00                      | 30,58                           |
| 31682     | 31682              | 0,00                      | 26,85                           |
| 31780     | 31780              | 0,00                      | 31,90                           |
| 32068     | 32068              | 0,00                      | 27,03                           |

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



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



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Anisöl Bio</b>                                               |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30670-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

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

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

| Substanz   | Typ A | Typ B | Typ C |
|------------|-------|-------|-------|
| Anisöl Bio | 2     | 3     | 23    |

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Anisöl Bio*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 905 Spektren aus insgesamt 490 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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

- 20 421 Spektren aus insgesamt 437 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 30 Spektren von 14 *Apo-Ident*-Kunden aus 25 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Anisöl Bio*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 23 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant              | Substanz   | Charge         | Spektren |
|------------------------|------------|----------------|----------|
| Caelo                  | Anisöl Bio | 12322503       | 1        |
| Caelo                  | Anisöl Bio | 15148901       | 1        |
| Caelo                  | Anisöl Bio | 12322507       | 1        |
| Caelo                  | Anisöl Bio | 13056105       | 1        |
| Phönix 10.04.2017      | Anisöl Bio | 15337020       | 1        |
| Schubert               | Anisöl Bio | 1236E0-1518    | 1        |
| Taoasis                | Anisöl Bio | 26735-108555   | 1        |
| Taoasis                | Anisöl Bio | 26735-111137   | 2        |
| Taoasis                | Anisöl Bio | 26735-113054   | 1        |
| Taoasis                | Anisöl Bio | 26735-110455   | 1        |
| Taoasis                | Anisöl Bio | 130910-113040  | 1        |
| Taoasis                | Anisöl Bio | 26569-115911   | 2        |
| Taoasis                | Anisöl Bio | 2241027-120196 | 1        |
| Taoasis                | Anisöl Bio | 1492-121627    | 1        |
| Taoasis                | Anisöl Bio | 1492-123225    | 1        |
| Taoasis                | Anisöl Bio | 1492-125315    | 1        |
| Taoasis                | Anisöl Bio | 42803-127333   | 1        |
| Taoasis                | Anisöl Bio | 42803-290      | 1        |
| Taoasis                | Anisöl Bio | 42803-772      | 1        |
| Taoasis                | Anisöl Bio | 2336-5388      | 1        |
| Taoasis                | Anisöl Bio | 42803-1177     | 1        |
| Taoasis/Noweda         | Anisöl Bio | 1465-121083h08 | 1        |
| Taoasis/Sanacorp       | Anisöl Bio | 26735-111137   | 2        |
| Taoasis/Sanacorp       | Anisöl Bio | 26735-112250   | 1        |
| Apotheker S Bauer&Comp | Anisöl Bio |                | 1        |
| Taoasis                | Anisöl Bio | 1492-125379    | 2        |

- 5910 Spektren von 533 *Apo-Ident*-Kunden aus 2834 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 140             | 0              | 23 905          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 134             | 26             | 20 381          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 27              | 3              | 5910            |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9600 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9445 %) | 83,7500 % (> 81,8750 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7688 %) | 90,0000 % (> 80,0000 %)  |

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

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

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

### Nächste chemometrische Nachbarn

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

| Substanz    | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------|------------------------|--------------------------------|
| Fenchelöl   | 44,25                  | —                              |
| Basilikumöl | 86,46                  | —                              |

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 31681     | 31681                  | 0,00                         | 44,25                              |
| 32794     | 32794                  | 0,00                         | 46,22                              |
| 32935     | 32935                  | 0,00                         | 49,36                              |

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





# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Arganöl</b>                                                  |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 32168-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Arganöl; Oleum Arganiae

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

| Substanz | Typ A | Typ B | Typ C |
|----------|-------|-------|-------|
| Arganöl  | 2     | 2     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Arganöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 945 Spektren aus insgesamt 490 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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

| Lieferant | Substanz | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Arganöl  | 162759   | 32679     | 40       |
| Caelo     | Arganöl  | 190980   | 34461     | 40       |
| Caelo     | Arganöl  | 16035101 | 32306     | 40       |

- 20 461 Spektren aus insgesamt 437 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Arganöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5940 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2859 Chargen von 144 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 100             | 0              | 23 945          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 120             | 0              | 20 461          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 5940            |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9602 %) | 100,0000 % (> 94,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9442 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7926 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

## Nächste chemometrische Nachbarn

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

| Substanz                            | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Balm Bio Nature                     | 10,76                  | –                              |
| Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 24,90                  | –                              |
| Wachssalbe (stabilisiert)           | 59,46                  | –                              |

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 32168     | 32168              | 0,00                      | 17,87                           |
| 32571     | 32571              | 0,00                      | 14,42                           |

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Balm Bio Nature**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 05.05.2020  
Berichtsnummer 31645-2020-05-05  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

### Relevante Substanznamen

Balm Bio Nature; Basis Balm

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

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

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Balm Bio Nature*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 845 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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

- 20 501 Spektren aus insgesamt 438 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

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

- 5928 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2858 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 200             | 0              | 23 845          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 20 501          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 12              | 0              | 5928            |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9599 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7723 %) | k.A. (k.A.)              |

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



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

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

### Nächste chemometrische Nachbarn

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

| Substanz                  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Excipial® Mandelölsalbe   | 10,82                  | —                              |
| Arganöl                   | 14,03                  | —                              |
| Wachssalbe (stabilisiert) | 43,24                  | —                              |
| Salicyl-Vaseline 10%      | 52,48                  | —                              |

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31645     | 31645              | 0,00                      | 16,08                           |
| 31724     | 31724              | 0,00                      | 20,06                           |
| 32994     | 32994              | 0,00                      | 10,82                           |
| 34115     | 34115              | 0,00                      | 19,82                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bananen-Aroma**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 05.05.2020  
Berichtsnummer 31105-2020-05-05  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

### Relevante Substanznamen

Bananen-Aroma

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

| Substanz      | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------|-------|-------|-------|
| Bananen-Aroma | 3     | 1     | 6     |

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bananen-Aroma*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 905 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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

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

- 20 501 Spektren aus insgesamt 439 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 9 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bananen-Aroma*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz      | Charge   | Spektren |
|-----------|---------------|----------|----------|
| Caelo     | Bananen-Aroma | 14353707 | 1        |
| Caelo     | Bananen-Aroma | 14353709 | 1        |
| Caelo     | Bananen-Aroma | 16089304 | 2        |
| Caelo     | Bananen-Aroma | 17189001 | 2        |
| Caelo     | Bananen-Aroma | 19185301 | 1        |
| Caelo     | Bananen-Aroma | 16089305 | 1        |
| Caelo     | Bananen-Aroma | 12302509 | 1        |

- 5931 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2852 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 140             | 0              | 23 905          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 20 501          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 9               | 0              | 5931            |

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

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9600 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,7742 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

### Nächste chemometrische Nachbarn

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

| Substanz | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------|------------------------|--------------------------------|
| Nicotin  | 116,06                 | –                              |

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenzproben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31105     | 31105             | 0,00                      | 173,52                          |
| 31606     | 31606             | 0,00                      | 172,74                          |
| 33687     | 33687             | 0,00                      | 171,42                          |

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Basilikumöl</b>                                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30751-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Basilikumöl; Ocimum basilicum oleum; Oleum ocimum basilicum

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

| Substanz    | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------|-------|-------|-------|
| Basilikumöl | 2     | 2     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Basilikumöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 945 Spektren aus insgesamt 490 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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

- 20 461 Spektren aus insgesamt 438 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Basilikumöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5940 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2859 Chargen von 144 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 100             | 0              | 23 945          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 120             | 0              | 20 461          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 5940            |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9602 %) | 100,0000 % (> 94,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9442 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7926 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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



### Nächste chemometrische Nachbarn

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

| Substanz   | Abstand im<br>Hauptmodell | Abstand im<br>Zweite-Stufe-Modell |
|------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Anisöl Bio | 86,44                     | –                                 |

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 31755     | 31755                  | 0,00                         | 147,98                             |
| 33725     | 33725                  | 0,00                         | 161,98                             |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Beifußöl</b>                                                 |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30842-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Beifußöl; Oleum artemisia vulgaris

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

| Substanz | Typ A | Typ B | Typ C |
|----------|-------|-------|-------|
| Beifußöl | 2     | 3     | 1     |

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Beifußöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 945 Spektren aus insgesamt 490 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

| Lieferant              | Substanz | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|------------------------|----------|-------------|-----------|----------|
| Apotheker Bauer & Cie  | Beifußöl | 10815310556 | 33013     | 40       |
| ASAV Apotheken-Service | Beifußöl | 10815310556 | 32770     | 40       |
| Taoasis                | Beifußöl | 7. 9363     | 30842     | 40       |
| ASAV Apotheken-Service | Beifußöl | 10815310556 | 33600     | 40       |
| ASAV Apotheken-Service | Beifußöl | 10815310556 | 33851     | 40       |

- 20 381 Spektren aus insgesamt 438 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

| Lieferant | Substanz | Charge | Spektren |
|-----------|----------|--------|----------|
| Caelo     | Beifußöl | 79363  | 1        |

- 5939 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2858 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 100             | 0              | 23 945          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 51              | 149            | 20 381          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 1              | 5939            |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9602 %) | 100,0000 % (> 94,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9441 %) | 25,5000 % (> 24,0000 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8359 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

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

### Nächste chemometrische Nachbarn

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

| Substanz               | Abstand im<br>Hauptmodell | Abstand im<br>Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Thuja (etherisches Öl) | 57,03                     | –                                 |

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 31637     | 31637                  | 0,00                         | 69,07                              |
| 34209     | 34209                  | 0,00                         | 84,88                              |

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Benzoe Siamöl 20%**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 05.05.2020  
Berichtsnummer 30456-2020-05-05  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

### Relevante Substanznamen

Benzoe Siamöl 20%; Oleum styrax tonkinensis

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

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

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzoe Siamöl 20%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 23 825 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzoe Siamöl 20%*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 20 501 Spektren aus insgesamt 438 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

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

- 5924 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2844 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 220             | 0              | 23 825          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 67              | 13             | 20 501          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 15              | 1              | 5924            |



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

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9599 %) | 100,0000 % (> 97,2727 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 83,7500 % (> 80,0000 %)  |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,7709 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

### Nächste chemometrische Nachbarn

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

| Substanz         | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------|------------------------|--------------------------------|
| Spanischhopfenöl | 91,59                  | –                              |

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenzproben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31256     | 31256             | 0,00                      | 91,88                           |
| 31843     | 31843             | 0,00                      | 91,59                           |
| 32974     | 32974             | 0,00                      | 96,72                           |
| 33944     | 33944             | 0,00                      | 101,19                          |
| 33855     | 33855             | 0,00                      | 99,12                           |

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



von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Bepanthen® Wund- und Heilsalbe</b>                           |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31048-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Bepanthen® Wund- und Heilsalbe

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

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

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bepanthen*<sup>®</sup> Wund- und Heilsalbe. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 905 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

| Lieferant | Substanz                                   | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------------------------------|---------|-----------|----------|
| Bayer     | Bepanthen <sup>®</sup> Wund- und Heilsalbe | GP018T5 | 32720     | 40       |
| Bayer     | Bepanthen <sup>®</sup> Wund- und Heilsalbe | GP019ZF | 32948     | 40       |

- 20 501 Spektren aus insgesamt 438 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

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

- 5938 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2857 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 140             | 0              | 23 905          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 20 501          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 2               | 0              | 5938            |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9600 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8012 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

### Nächste chemometrische Nachbarn

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

| Substanz             | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------|------------------------|--------------------------------|
| Asche Basis® Salbe   | 14,14                  | —                              |
| Neribas® Salbe       | 19,89                  | —                              |
| Alfason Basis Cresa® | 35,86                  | —                              |

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31048     | 31048              | 0,00                      | 31,62                           |
| 31758     | 31758              | 0,00                      | 34,75                           |
| 33613     | 33613              | 0,00                      | 34,99                           |

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bergamottöl**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 05.05.2020  
Berichtsnummer 30307-2020-05-05  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

### Relevante Substanznamen

Bergamottöl; Bergamotte; Oleum bergamottae; Oleum citrus bergamia

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

| Substanz    | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------|-------|-------|-------|
| Bergamottöl | 2     | 2     | 16    |

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bergamottöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 865 Spektren aus insgesamt 490 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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



- 20 501 Spektren aus insgesamt 438 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

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

- 5923 Spektren von 534 *Apo-Ident*-Kunden aus 2843 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 180             | 0              | 23 865          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 20 501          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 13              | 4              | 5923            |

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

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9599 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,7706 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

### Nächste chemometrische Nachbarn

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

| Substanz                       | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Kamille, blau (etherisches Öl) | 25,44                  | —                              |
| Spearmintöl                    | 36,16                  | —                              |
| Latschenkiefernöl              | 55,79                  | —                              |

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31641     | 31641              | 0,00                      | 33,64                           |
| 31760     | 31760              | 0,00                      | 31,74                           |
| 31784     | 31784              | 0,00                      | 29,87                           |

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bergbohnenkrautöl**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 05.05.2020  
Berichtsnummer 33820-2020-05-05  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

### Relevante Substanznamen

Bergbohnenkrautöl

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

| Substanz          | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------|-------|-------|-------|
| Bergbohnenkrautöl | 2     | 1     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bergbohnenkrautöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 965 Spektren aus insgesamt 490 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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

- 20 541 Spektren aus insgesamt 439 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren

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

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bergbohnenkrautöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5940 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2859 Chargen von 144 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 80              | 0              | 23 965          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 20 541          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 5940            |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9604 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9447 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7926 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

### Nächste chemometrische Nachbarn

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

| Substanz         | Abstand im<br>Hauptmodell | Abstand im<br>Zweite-Stufe-Modell |
|------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Thymianöl, rot   | 24,85                     | –                                 |
| Spanischhopfenöl | 41,63                     | –                                 |

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 33820     | 33820                  | 0,00                         | 27,50                              |
| 33821     | 33821                  | 0,00                         | 24,85                              |

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl**  
Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)**  
Berichtsdatum **05.05.2020**  
Berichtsnummer **30966-2020-05-05**  
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**  
**Weißeritzstraße 3**  
**01067 Dresden**  
**Germany**

### Relevante Substanznamen

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

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

| Substanz                 | Typ A | Typ B | Typ C |
|--------------------------|-------|-------|-------|
| Cajeput (etherisches Öl) | 4     | 1     | 29    |
| Eucalyptusöl             | 4     | 4     | 36    |
| Niaouliöl                | 5     | 1     | 6     |
| Rosmarinöl               | 4     | 1     | 16    |



## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 780 Spektren von 17 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cajeput* / *Eucalyptusöl* / *Niaouliöl* / *Rosmarinöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 17 verschiedenen Chargen.
- 23 265 Spektren aus insgesamt 475 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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



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

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

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

- 20181 Spektren aus insgesamt 431 Chargen von 200 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 127 Spektren von 42 *Apo-Ident*-Kunden aus 89 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cajeput* / *Eucalyptusöl* / *Niaouliöl* / *Rosmarinöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 87 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                 | Charge            | Spektren |
|----------------------------|--------------------------|-------------------|----------|
| Taoasis                    | Cajeput (etherisches Öl) | 1518-122790       | 1        |
| Taoasis                    | Cajeput (etherisches Öl) | 1518-122691       | 1        |
| Taoasis                    | Cajeput (etherisches Öl) | 1662-124870       | 1        |
| Taoasis                    | Cajeput (etherisches Öl) | 1724-126425       | 1        |
| Taoasis                    | Cajeput (etherisches Öl) | 1724-125910       | 1        |
| Taoasis                    | Cajeput (etherisches Öl) | 1724-127010       | 2        |
| Taoasis                    | Cajeput (etherisches Öl) | 1724-127654       | 1        |
| Taoasis                    | Cajeput (etherisches Öl) | 1724-129091       | 1        |
| Taoasis                    | Cajeput (etherisches Öl) | 1989-955          | 3        |
| Taoasis                    | Cajeput (etherisches Öl) | 1989-1032         | 2        |
| Taoasis                    | Cajeput (etherisches Öl) | 1989-956          | 1        |
| Taoasis                    | Cajeput (etherisches Öl) | 2490-5372         | 2        |
| Taoasis                    | Cajeput (etherisches Öl) | 2490-4102         | 2        |
| Taoasis                    | Cajeput (etherisches Öl) | 2490-6100         | 1        |
| TAOASIS GmbH D-32758 De... | Cajeput (etherisches Öl) | 1989-2818         | 1        |
| Taoasis/Sanacorp           | Cajeput (etherisches Öl) | L201323018-113057 | 1        |
| Bombastus                  | Eucalyptusöl             | 289701            | 1        |
| Bombastus                  | Eucalyptusöl             | 297737            | 1        |
| Bombastus                  | Eucalyptusöl             | 303336            | 1        |
| Bombastus                  | Eucalyptusöl             | 305628            | 1        |
| Bombastus                  | Eucalyptusöl             | 303327            | 1        |
| Bombastus                  | Eucalyptusöl             | 307667            | 1        |
| Caelo                      | Eucalyptusöl             | 11324112          | 1        |
| Caelo                      | Eucalyptusöl             | 13106407LOT       | 1        |
| Caelo                      | Eucalyptusöl             | 300881            | 1        |
| Caelo                      | Eucalyptusöl             | 15400203          | 2        |
| Caelo                      | Eucalyptusöl             | 15063309          | 1        |
| Caelo                      | Eucalyptusöl             | 15400217          | 1        |
| Caelo                      | Eucalyptusöl             | 17337701          | 1        |
| Caelo                      | Eucalyptusöl             | 15400202          | 3        |
| Caelo                      | Eucalyptusöl             | 16351301          | 1        |
| Caelo                      | Eucalyptusöl             | 14039603          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH Hi... | Eucalyptusöl             | 15063312          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH Hi... | Eucalyptusöl             | 15400203          | 1        |
| Euro OTC                   | Eucalyptusöl             | 1412030-01        | 1        |
| Bombastus                  | Eucalyptusöl             | 305608            | 1        |
| Kögl                       | Eucalyptusöl             | 397311160117      | 1        |
| Caelo                      | Eucalyptusöl             | 16351312          | 1        |
| Taoasis                    | Eucalyptusöl             | 130205-111868     | 1        |
| Taoasis                    | Eucalyptusöl             | 33364-110871      | 1        |
| Taoasis                    | Eucalyptusöl             | 543495-112704     | 1        |
| Taoasis                    | Eucalyptusöl             | 43703-122178      | 1        |
| Taoasis                    | Eucalyptusöl             | 43703-122404      | 1        |
| Taoasis                    | Eucalyptusöl             | 52046-124692      | 2        |
| Taoasis                    | Eucalyptusöl             | 67253-127038      | 2        |
| Taoasis                    | Eucalyptusöl             | 75793-129093      | 2        |
| Taoasis                    | Eucalyptusöl             | 79948-858         | 1        |
| Taoasis                    | Eucalyptusöl             | 82675-1874        | 1        |
| Taoasis                    | Eucalyptusöl             | 91092-3355        | 2        |
| Taoasis                    | Eucalyptusöl             | 98837-4013        | 1        |
| Taoasis                    | Eucalyptusöl             | 98937-4013        | 1        |
| Taoasis                    | Eucalyptusöl             | 98937-5299        | 2        |
| Taoasis                    | Eucalyptusöl             | 107371-6271       | 1        |
| Bauer                      | Niaouliöl                | 6558611608        | 1        |
| Taoasis                    | Niaouliöl                | 22553-120413      | 1        |
| Taoasis                    | Niaouliöl                | 22553-120482      | 1        |
| Taoasis                    | Niaouliöl                | 22553-121510      | 1        |
| Taoasis                    | Niaouliöl                | 40428-123092      | 1        |
| Taoasis                    | Niaouliöl                | 40428-128260      | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                 | Charge         | Spektren |
|-----------|--------------------------|----------------|----------|
| Bombastus | Rosmarinöl               | 301449         | 2        |
| Caelo     | Rosmarinöl               | 15442017       | 2        |
| Caelo     | Rosmarinöl               | 16276905       | 1        |
| Caelo     | Rosmarinöl               | 16276903       | 1        |
| Caelo     | Rosmarinöl               | 306506         | 1        |
| Taoasis   | Rosmarinöl               | 26057-119164   | 1        |
| Taoasis   | Rosmarinöl               | 1526-123355    | 1        |
| Taoasis   | Rosmarinöl               | 26057-122996   | 1        |
| Taoasis   | Rosmarinöl               | 1526-125088    | 1        |
| Taoasis   | Rosmarinöl               | 1614-125089    | 12       |
| Taoasis   | Rosmarinöl               | 1862-127716    | 1        |
| Taoasis   | Rosmarinöl               | 1972-773       | 2        |
| Taoasis   | Rosmarinöl               | 1862-128861    | 1        |
| Taoasis   | Rosmarinöl               | 1972-2523      | 2        |
| Taoasis   | Rosmarinöl               | 2331-2821      | 2        |
| Taoasis   | Rosmarinöl               | 2331-6428      | 1        |
| Taoasis   | Cajeput (etherisches Öl) | 1724-127033    | 1        |
| Taoasis   | Niaouliöl                | 1500450-125771 | 1        |

- 5813 Spektren von 533 *Apo-Ident*-Kunden aus 2770 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 780             | 0              | 23 265          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 400             | 0              | 20 181          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 126             | 1              | 5813            |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9597 %) | 100,0000 % (> 99,2308 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9440 %) | 100,0000 % (> 98,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7671 %) | 99,2126 % (> 96,8504 %)  |

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

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

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

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

### Nächste chemometrische Nachbarn

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

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Rosmarin Campheröl         | 11,17                  | —                              |
| Cistrosenöl                | 25,94                  | —                              |
| Ravensara (etherisches Öl) | 28,86                  | —                              |
| Ysopöl                     | 28,91                  | —                              |
| Myrtenöl                   | 31,59                  | —                              |
| Majoranöl                  | 39,78                  | —                              |
| Vetiver Bourbon Öl         | 42,51                  | —                              |
| Salbeiöl                   | 47,13                  | —                              |
| Angelikawurzelöl           | 47,14                  | —                              |
| Zedernholzöl               | 57,80                  | —                              |

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 32173     | 32173              | 0,00                      | 65,68                           |
| 33657     | 33657              | 0,00                      | 67,34                           |
| 31694     | 31694              | 0,00                      | 35,91                           |
| 31691     | 31691              | 0,00                      | 16,73                           |
| 32933     | 32933              | 0,00                      | 29,46                           |
| 30966     | 30966              | 0,00                      | 38,18                           |
| 34374     | 34374              | 0,00                      | 33,92                           |
| 31551     | 31551              | 0,00                      | 21,59                           |
| 34104     | 34104              | 0,00                      | 23,69                           |
| 31420     | 31420              | 0,00                      | 28,91                           |
| 32174     | 32174              | 0,00                      | 39,93                           |
| 31548     | 31548              | 0,00                      | 50,25                           |
| 34380     | 34380              | 0,00                      | 45,25                           |
| 32903     | 32903              | 0,00                      | 30,90                           |
| 32970     | 32970              | 0,00                      | 45,79                           |
| 31136     | 31136              | 0,00                      | 57,00                           |
| 34401     | 34401              | 0,00                      | 61,49                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Campheröl</b>                                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 33826-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Campheröl; Kampferöl

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

| Substanz  | Typ A | Typ B | Typ C |
|-----------|-------|-------|-------|
| Campheröl | 2     | 1     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Campheröl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 965 Spektren aus insgesamt 490 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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

- 20 541 Spektren aus insgesamt 439 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren



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

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Campheröl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5940 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2859 Chargen von 144 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

### Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 80              | 0              | 23 965          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 20 541          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 5940            |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9604 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9447 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7926 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

### Nächste chemometrische Nachbarn

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

| Substanz         | Abstand im<br>Hauptmodell | Abstand im<br>Zweite-Stufe-Modell |
|------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Angelikawurzelöl | 22,62                     | —                                 |
| Majoranöl        | 25,14                     | —                                 |
| Ysopöl           | 32,44                     | —                                 |
| Cistrosenöl      | 38,35                     | —                                 |
| Kreuzkümmelöl    | 41,07                     | —                                 |
| Zirbelkieferöl   | 41,69                     | —                                 |
| Weißtannenöl     | 41,80                     | —                                 |
| Zypressenöl      | 43,60                     | —                                 |
| Fichtennadelöl   | 48,37                     | —                                 |

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 33826     | 33826                  | 0,00                         | 31,12                              |
| 33827     | 33827                  | 0,00                         | 30,64                              |

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Cardamom (etherisches Öl)</b>                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 33813-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Cardamom (etherisches Öl)

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

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

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cardamom (etherisches Öl)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 965 Spektren aus insgesamt 490 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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

- 20 541 Spektren aus insgesamt 439 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren

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

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cardamom (etherisches Öl)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5940 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2859 Chargen von 144 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 80              | 0              | 23 965          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 20 541          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 5940            |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9604 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9447 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7926 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

### Nächste chemometrische Nachbarn

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

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Cistrosenöl        | 30,42                  | —                              |
| Vetiver Bourbon Öl | 41,85                  | —                              |
| Manukaöl           | 44,82                  | —                              |
| Salbeiöl           | 46,55                  | —                              |
| Kamillenöl, röm.   | 46,70                  | —                              |
| Kreuzkümmelöl      | 52,45                  | —                              |

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 33961     | 33961              | 0,00                      | 46,55                           |
| 33813     | 33813              | 0,00                      | 46,59                           |

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                  |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Peti |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                         |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                       |
| Berichtsnummer                     | 30961-2020-05-05                                                 |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany  |

### Relevante Substanznamen

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

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

| Substanz    | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------|-------|-------|-------|
| Cistrosenöl | 4     | 2     | 2     |
| Lavendelöl  | 4     | 4     | 38    |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

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

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

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



- 23 065 Spektren aus insgesamt 471 Chargen von 154 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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

- 19 861 Spektren aus insgesamt 423 Chargen von 198 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 81 Spektren von 27 *Apo-Ident*-Kunden aus 48 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 47 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant         | Substanz            | Charge              | Spektren |
|-------------------|---------------------|---------------------|----------|
| Taoasis           | Cistrosenöl         | 1510-1171           | 1        |
| Taoasis           | Cistrosenöl         | 2345-2578           | 2        |
| Bergland          | Lavendelöl          | K502790             | 1        |
| Bombastus         | Lavendelöl          | 300666              | 1        |
| Bombastus         | Lavendelöl          | 19001102            | 1        |
| Bombastus         | Lavendelöl          | 80311204            | 1        |
| Caelo             | Lavendelöl          | 18128204            | 1        |
| Caelo             | Lavendelöl          | 18219005            | 1        |
| Caelo             | Lavendelöl          | 15278105            | 1        |
| Caelo             | Lavendelöl          | 17132711            | 4        |
| Caelo             | Lavendelöl          | 16292214            | 1        |
| Caelo             | Lavendelöl          | 16292216            | 1        |
| Caelo             | Lavendelöl          | 18128202            | 1        |
| Caelo             | Lavendelöl          | 18128203            | 1        |
| Caelo             | Lavendelöl          | 1010548             | 2        |
| Cordes/Noweda     | Lavendelöl          | 16023002            | 1        |
| Fagron            | Lavendelöl          | 17G20-B07-342691    | 1        |
| Bombastus         | Lavendelöl          | 305279              | 1        |
| Bombastus         | Lavendelöl          | 303303              | 1        |
| Primavera/Noweda  | Lavendelöl          | 378E25              | 1        |
| Primavera/Phoenix | Lavendelöl          | 326C26              | 1        |
| Taoasis           | Lavendelöl          | 22015-125927        | 2        |
| Taoasis           | Lavendelöl          | 4651010             | 1        |
| Taoasis           | Lavendelöl          | 34/151/16           | 1        |
| Taoasis           | Lavendelöl          | 2/2015-125808I09    | 12       |
| Taoasis           | Lavendelöl          | 22015-126998        | 3        |
| Taoasis           | Lavendelöl          | 22015-128587        | 1        |
| Taoasis           | Lavendelöl          | 22015-508           | 5        |
| Taoasis           | Lavendelöl          | 2015-2394           | 3        |
| Taoasis           | Lavendelöl          | 16082301/2016-2908  | 1        |
| Taoasis           | Lavendelöl          | 16082301/2016/2908  | 1        |
| Taoasis           | Lavendelöl          | 16082301/2016-2909  | 4        |
| Taoasis           | Lavendelöl          | 106082301/2016-2909 | 1        |
| Taoasis           | Lavendelöl          | 170124022016-5298   | 1        |
| Taoasis           | Lavendelöl          | 96336-5473          | 2        |
| Taoasis           | Lavendelöl          | 160802301/2016-1909 | 1        |
| Taoasis           | Lavendelöl          | 170001022016-5298   | 1        |
| Taoasis           | Lavendelöl          | S05-18-6464         | 3        |
| Taoasis           | Lavendelöl          | 109744-6805         | 1        |
| Taoasis/Noweda    | Lavendelöl          | 16716-126380/11     | 1        |
| Taoasis           | Muskatellersalbeiöl | 2098-119159         | 1        |
| Taoasis           | Muskatellersalbeiöl | 487962-106655       | 1        |
| Taoasis           | Muskatellersalbeiöl | 1700-125289         | 2        |
| Taoasis           | Muskatellersalbeiöl | 10140-146           | 1        |
| Taoasis           | Muskatellersalbeiöl | 13304-5798          | 2        |
| Taoasis           | Muskatellersalbeiöl | 13304-6656          | 1        |
| Taoasis           | Ysopöl              | 31095-105392        | 1        |
| Taoasis           | Muskatellersalbeiöl | 2098-115222         | 1        |

- 5859 Spektren von 529 *Apo-Ident*-Kunden aus 2811 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 980             | 0              | 23 065          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 710             | 10             | 19 860          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 81              | 0              | 5859            |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9597 %) | 100,0000 % (> 99,3878 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 98,6111 % (> 98,1944 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7674 %) | 100,0000 % (> 92,5926 %) |

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

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

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

## Nächste chemometrische Nachbarn

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

| Substanz                      | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Ravensara (etherisches Öl)    | 20,16                  | —                              |
| Neroliöl                      | 28,91                  | —                              |
| Melisse 30 % (etherisches Öl) | 30,16                  | —                              |
| Majoranöl                     | 31,25                  | —                              |
| Zedernholzöl                  | 31,56                  | —                              |
| Zypressenöl                   | 31,73                  | —                              |
| Angelikawurzelöl              | 32,22                  | —                              |
| Rosmarin Campheröl            | 34,81                  | —                              |
| Thymianöl, weiss              | 37,92                  | —                              |
| Salbeiöl                      | 39,14                  | —                              |
| Vetiver Bourbon Öl            | 39,26                  | —                              |
| Schafgarbenöl                 | 41,41                  | —                              |
| Ingweröl                      | 44,01                  | —                              |
| Niaouliöl                     | 45,72                  | —                              |
| Korianderöl                   | 46,70                  | —                              |
| Spearmintöl                   | 50,90                  | —                              |

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenzproben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 34367     | 34367             | 0,00                      | 79,26                           |
| 31649     | 31649             | 0,00                      | 41,41                           |
| 31852     | 31852             | 0,00                      | 33,97                           |
| 33830     | 33830             | 0,00                      | 44,34                           |
| 31850     | 31850             | 0,00                      | 40,31                           |
| 31778     | 31778             | 0,00                      | 72,63                           |
| 33804     | 33804             | 0,00                      | 71,93                           |
| 33024     | 33024             | 0,00                      | 62,68                           |
| 31782     | 31782             | 0,00                      | 42,37                           |
| 32980     | 32980             | 0,00                      | 20,16                           |
| 30961     | 30961             | 0,00                      | 51,99                           |
| 33760     | 33760             | 0,00                      | 39,23                           |
| 33816     | 33816             | 0,00                      | 31,56                           |
| 34294     | 34294             | 0,00                      | 32,74                           |
| 34395     | 34395             | 0,00                      | 33,39                           |
| 31669     | 31669             | 0,00                      | 51,21                           |
| 33033     | 33033             | 0,00                      | 52,66                           |
| 30962     | 30962             | 0,00                      | 65,81                           |
| 31756     | 31756             | 0,00                      | 72,83                           |
| 33797     | 33797             | 0,00                      | 34,58                           |
| 33957     | 33957             | 0,00                      | 35,96                           |

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Citronellöl</b>                                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31550-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Citronellöl; Citronellaöl; Melissenöl, indisch; Oleum cymbopogon winterianus

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

| Substanz    | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------|-------|-------|-------|
| Citronellöl | 4     | 2     | 3     |

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citronellöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 845 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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

- 20 501 Spektren aus insgesamt 438 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

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

- 5937 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2856 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 200             | 0              | 23 845          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 20 501          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 3               | 0              | 5937            |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9599 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7896 %) | k.A. (k.A.)              |

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



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

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

### Nächste chemometrische Nachbarn

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

| Substanz                            | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Rosen-Geranien-Öl Bio               | 30,42                  | —                              |
| alpha-Bisabolol (Racemat) mind. 85% | 41,14                  | —                              |
| Palmarosaöl Bio                     | 42,55                  | —                              |
| Lemongrasöl                         | 43,27                  | —                              |
| Majoranöl                           | 47,14                  | —                              |
| Teebaumöl                           | 48,40                  | —                              |
| Karottensamenöl                     | 54,92                  | —                              |

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenzproben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 34409     | 34409             | 0,00                      | 39,36                           |
| 31550     | 31550             | 0,00                      | 35,19                           |
| 31840     | 31840             | 0,00                      | 39,06                           |
| 33728     | 33728             | 0,00                      | 34,72                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Citronenöl /Limettenöl</b>                                   |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31544-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

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

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

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

## Validierungsmethode

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

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

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

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

| Substanz   | Typ A | Typ B | Typ C |
|------------|-------|-------|-------|
| Citronenöl | 3     | 2     | 35    |
| Limettenöl | 4     | 1     | 3     |

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 380 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citronenöl* /*Limettenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 23 665 Spektren aus insgesamt 485 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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

- 20321 Spektren aus insgesamt 436 Chargen von 202 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 48 Spektren von 40 *Apo-Ident*-Kunden aus 39 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Citronenöl /Limettenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 38 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz   | Charge           | Spektren |
|-----------|------------|------------------|----------|
| bergland  | Citronenöl | K703167          | 1        |
| Bergland  | Citronenöl | K603901          | 1        |
| Bombastus | Citronenöl | 302311           | 1        |
| Bombastus | Citronenöl | 301912           | 1        |
| Bombastus | Citronenöl | 18006427         | 1        |
| Bombastus | Citronenöl | 304030           | 1        |
| Bombastus | Citronenöl | 15F29-B04-325354 | 1        |
| Bombastus | Citronenöl | 19003228         | 1        |
| Bombastus | Citronenöl | 12268005-1-0     | 1        |
| Bombastus | Citronenöl | 19003199         | 1        |
| Caelo     | Citronenöl | 15182711         | 1        |
| Caelo     | Citronenöl | 16028719         | 2        |
| Caelo     | Citronenöl | 16275202         | 1        |
| Caelo     | Citronenöl | 16275216         | 2        |
| Caelo     | Citronenöl | 17106807         | 1        |
| Caelo     | Citronenöl | 16028702         | 3        |
| Caelo     | Citronenöl | 91(18092216)     | 1        |
| Caelo     | Citronenöl | 14365212         | 2        |
| Caelo     | Citronenöl | 15182703         | 2        |
| Caelo     | Citronenöl | 14385201         | 1        |
| Caelo     | Citronenöl | W373             | 1        |
| Fagron    | Citronenöl | 14H06-B02-308273 | 1        |
| Fagron    | Citronenöl | 13K14-B03-294704 | 1        |
| Fagron    | Citronenöl | 14H06-B02-299949 | 1        |
| Fagron    | Citronenöl | 15F29-804        | 1        |
| Fagron    | Citronenöl | 15f29-b04-325354 | 1        |
| Fagron    | Citronenöl | 17B14-B04        | 1        |
| Fagron    | Citronenöl | 17B14-B04-334835 | 1        |
| Fagron    | Citronenöl | 15F29-B04        | 1        |
| Fagron    | Citronenöl | 15F29-B04-322985 | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant       | Substanz   | Charge         | Spektren |
|-----------------|------------|----------------|----------|
| Kögl            | Citronenöl | 182006163916   | 1        |
| Caelo           | Citronenöl | 18092202       | 2        |
| Fagron          | Citronenöl | 17B14B04341736 | 1        |
| Sanacorp        | Citronenöl | 15182703       | 1        |
| Taoasis         | Citronenöl | 3681003-124333 | 1        |
| Taoasis         | Citronenöl | E160576-127218 | 1        |
| Taoasis         | Citronenöl | W160567-127218 | 1        |
| Taoasis         | Limettenöl | 867-127657     | 1        |
| Taoasis         | Limettenöl | 867-124956     | 2        |
| Taoasis/Sanaorp | Limettenöl | 867_124704I05  | 1        |

- 5892 Spektren von 531 *Apo-Ident*-Kunden aus 2820 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 380             | 0              | 23 665          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 239             | 21             | 20 321          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 47              | 1              | 5892            |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9598 %) | 100,0000 % (> 98,4211 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9440 %) | 91,9231 % (> 90,7692 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7680 %) | 97,9167 % (> 91,6667 %)  |

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

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

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

## Nächste chemometrische Nachbarn

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

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Mandarinenöl, grün | 17,65                  | —                              |
| Grapefruitöl Bio   | 20,02                  | —                              |
| Orangenöl          | 33,05                  | —                              |
| Weißtannenöl       | 38,25                  | —                              |
| Teebaumöl          | 47,97                  | —                              |
| Blutorangenöl      | 56,70                  | —                              |

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 33942     | 33942              | 0,00                      | 40,72                           |
| 31558     | 31558              | 0,00                      | 17,68                           |
| 31838     | 31838              | 0,00                      | 17,38                           |
| 33611     | 33611              | 0,00                      | 17,07                           |
| 31544     | 31544              | 0,00                      | 38,25                           |
| 34393     | 34393              | 0,00                      | 30,54                           |
| 33874     | 33874              | 0,00                      | 41,41                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Contramarum-Aroma</b>                                        |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31007-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Contramarum-Aroma

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

| Substanz          | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------|-------|-------|-------|
| Contramarum-Aroma | 3     | 3     | 54    |

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Contramarum-Aroma*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 925 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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



- 20 461 Spektren aus insgesamt 437 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 110 Spektren von 48 *Apo-Ident*-Kunden aus 55 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Contramarum-Aroma*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 54 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz          | Charge       | Spektren |
|-----------|-------------------|--------------|----------|
| Cael      | Contramarum-Aroma | 13141603     | 1        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 11378804     | 1        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 7071207      | 1        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 12201407     | 2        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 7091302      | 1        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 134111002    | 1        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 21051508     | 1        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 2041515      | 1        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 14320005     | 1        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 15113011     | 1        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 16083805     | 1        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 16083806     | 1        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 16267102     | 4        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 17223002     | 4        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 19121701     | 1        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 12051808     | 1        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 30081804     | 1        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 19209401     | 1        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 13815152     | 1        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 13141608     | 2        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 22(18106701) | 1        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 23(19065401) | 1        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 17223007     | 3        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 18106702     | 1        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 17223005     | 3        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 18106703     | 5        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 13411011     | 1        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 19209402     | 1        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 14320015     | 3        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 16083801     | 7        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 13141606     | 3        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 14320006     | 3        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 1315Q-03148  | 1        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 5315A-03148  | 1        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 21(17223001) | 1        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 16267101     | 3        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 19065401     | 7        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 14320001     | 1        |
| Caelo     | Contramarum-Aroma | 16083804     | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant              | Substanz          | Charge      | Spektren |
|------------------------|-------------------|-------------|----------|
| Caelo                  | Contramarum-Aroma | 16267103    | 4        |
| Caelo                  | Contramarum-Aroma | 17223001    | 2        |
| Caelo                  | Contramarum-Aroma | 14320009    | 1        |
| Caelo                  | Contramarum-Aroma | 143200009   | 1        |
| Caelo                  | Contramarum-Aroma | 15113003    | 2        |
| Caelo                  | Contramarum-Aroma | 16083802    | 2        |
| Caelo                  | Contramarum-Aroma | 19129002    | 1        |
| Caelo                  | Contramarum-Aroma | 169267103   | 1        |
| Caelo                  | Contramarum-Aroma | 15113002    | 2        |
| Caelo                  | Contramarum-Aroma | 19129001    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH   | Contramarum-Aroma | 19065403    | 2        |
| Fagron                 | Contramarum-Aroma | 16083801    | 1        |
| Fiebig                 | Contramarum-Aroma | 11378810    | 1        |
| Gehe                   | Contramarum-Aroma | 12201404    | 1        |
| Caelo                  | Contramarum-Aroma | 17223004    | 3        |
| Phoenix Goettin        | Contramarum-Aroma | 70401432001 | 1        |
| VDL; 18.07.15; 6,56EUR | Contramarum-Aroma | 14320005    | 1        |
| VDL; 02.01.15; 6,42EUR | Contramarum-Aroma | 14320001    | 1        |
| Caelo                  | Contramarum-Aroma | 13411007    | 4        |

- 5830 Spektren von 531 *Apo-Ident*-Kunden aus 2804 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 120             | 0              | 23 925          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 117             | 3              | 20 461          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 94              | 16             | 5830            |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9601 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9442 %) | 97,5000 % (> 95,0000 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7671 %) | 85,4545 % (> 82,7273 %)  |

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

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

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

### Nächste chemometrische Nachbarn

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

| Substanz      | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------|------------------------|--------------------------------|
| Himbeer-Aroma | 41,55                  | —                              |
| Erdbeer-Aroma | 109,76                 | —                              |

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31007     | 31007              | 0,00                      | 59,28                           |
| 31289     | 31289              | 0,00                      | 55,39                           |
| 31398     | 31398              | 0,00                      | 58,07                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Dermatop<sup>®</sup> Basissalbe</b>                          |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31060-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Dermatop<sup>®</sup> Basissalbe

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dermatop<sup>®</sup> Basissalbe* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

| Substanz                         | Typ A | Typ B | Typ C |
|----------------------------------|-------|-------|-------|
| Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 2     | 2     | 9     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dermatop<sup>®</sup> Basissalbe* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

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

| Lieferant      | Substanz                        | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|----------------|---------------------------------|--------|-----------|----------|------------|
| Sanofi aventis | Dermatop <sup>®</sup> Basiss... | 3F052A | 31060     | 40       | entfällt   |
| Sanofi aventis | Dermatop <sup>®</sup> Basiss... | 5F080A | 31717     | 60       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dermatop<sup>®</sup> Basissalbe*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 945 Spektren aus insgesamt 490 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

| Lieferant      | Substanz                         | Charge | Proben-ID | Spektren |
|----------------|----------------------------------|--------|-----------|----------|
| Sanofi aventis | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 5F089A | 32718     | 40       |
| Sanofi aventis | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 7F106A | 33965     | 40       |

- 20 501 Spektren aus insgesamt 438 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 12 Spektren von 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dermatop<sup>®</sup> Basissalbe*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                  | Substanz                         | Charge | Spektren |
|----------------------------|----------------------------------|--------|----------|
| Caelo                      | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 5F080A | 1        |
| Sanacorp/Sanofi WE:22.0... | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 5F086A | 1        |
| Sanofi                     | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F116A | 1        |
| Sanofi                     | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 9F178A | 1        |
| Sanofi - Noweda            | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 5F089A | 1        |
| Sanofi / Alliance Healt... | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 6F094A | 1        |
| Sanofi / Gehe              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 6F099A | 1        |
| Sanofi/Gehe                | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 5F078A | 1        |
| Sanofi/Kehr                | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 6F094A | 1        |
| Sanofi/Kehr                | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 6F099A | 1        |
| Sanofi/Phönix              | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 8F1238 | 1        |
| Sanofi-Aventis             | Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 7F103A | 1        |

- 5928 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2849 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 100             | 0              | 23 945          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 20 501          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 12              | 0              | 5928            |

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

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9602 %) | 100,0000 % (> 94,0000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,7723 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

### Nächste chemometrische Nachbarn

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

| Substanz                         | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Linola <sup>®</sup> H Fett N     | 19,27                  | —                              |
| Excipial <sup>®</sup> Lipocrema  | 20,56                  | —                              |
| Linola <sup>®</sup> Fett Creme   | 22,31                  | —                              |
| Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 28,10                  | —                              |
| Alfason <sup>®</sup> Repair      | 36,54                  | —                              |

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31060     | 31060              | 0,00                      | 21,37                           |
| 31717     | 31717              | 0,00                      | 24,80                           |

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 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Dexeryl <sup>®</sup>                                            |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31512-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Dexeryl<sup>®</sup>

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dexeryl<sup>®</sup>* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

| Substanz             | Typ A | Typ B | Typ C |
|----------------------|-------|-------|-------|
| Dexeryl <sup>®</sup> | 3     | 2     | 14    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dexeryl*<sup>®</sup> wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

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

| Lieferant    | Substanz             | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|--------------|----------------------|--------|-----------|----------|------------|
| Pierre Fabre | Dexeryl <sup>®</sup> | G99016 | 31512     | 60       | entfällt   |
| Pierre Fabre | Dexeryl <sup>®</sup> | G00419 | 31630     | 60       | entfällt   |
| Pierre Fabre | Dexeryl <sup>®</sup> | G00650 | 33635     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dexeryl*<sup>®</sup>. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 885 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

| Lieferant    | Substanz             | Charge | Proben-ID | Spektren |
|--------------|----------------------|--------|-----------|----------|
| Pierre Fabre | Dexeryl <sup>®</sup> | G00623 | 32762     | 40       |
| Pierre Fabre | Dexeryl <sup>®</sup> | G00658 | 33945     | 40       |

- 20 501 Spektren aus insgesamt 438 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 17 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dexeryl*<sup>®</sup>.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant              | Substanz             | Charge        | Spektren |
|------------------------|----------------------|---------------|----------|
| Noweda                 | Dexeryl <sup>®</sup> | G00909        | 1        |
| PiereFabre/Now         | Dexeryl <sup>®</sup> | G00577        | 1        |
| Pierre Fabre / phoenix | Dexeryl <sup>®</sup> | 600869        | 1        |
| Pierre Fabre /Noweda   | Dexeryl <sup>®</sup> | G00606        | 1        |
| PierreFabre/ Phoenix   | Dexeryl <sup>®</sup> | G00966        | 2        |
| PierreFabre/ Phoenix   | Dexeryl <sup>®</sup> | G00835        | 1        |
| PierreFabre/ Phoenix   | Dexeryl <sup>®</sup> | G00904        | 1        |
| PierreFabre/ Phoenix   | Dexeryl <sup>®</sup> | G00967        | 2        |
| PierreFabre/ Phoenix   | Dexeryl <sup>®</sup> | G00956/2x500g | 1        |
| PierreFabre/ Phoenix   | Dexeryl <sup>®</sup> | G01021        | 2        |
| PierreFabre/ Phoenix   | Dexeryl <sup>®</sup> | G01088        | 1        |
| PierreFabre/ Phoenix   | Dexeryl <sup>®</sup> | G01118        | 1        |
| PierreFabre/ Phoenix   | Dexeryl <sup>®</sup> | G01117        | 1        |
| PierreFabre/ Phoenix   | Dexeryl <sup>®</sup> | G01122        | 1        |

- 5923 Spektren von 534 *Apo-Ident*-Kunden aus 2845 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 160             | 0              | 23 885          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 20 501          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 17              | 0              | 5923            |

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

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9600 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,7706 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

### Nächste chemometrische Nachbarn

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

| Substanz                                       | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme             | 16,45                  | —                              |
| Neuroderm <sup>®</sup> Pflege Lotio            | 19,66                  | —                              |
| Basiscreme Taoasis                             | 20,49                  | —                              |
| Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio            | 22,83                  | —                              |
| Hans Karrer Lipolotion MikroSilber             | 27,75                  | —                              |
| Dimeticon-Salbe 10% SR                         | 30,15                  | —                              |
| Eucerinum O/W-Grundlage                        | 30,36                  | —                              |
| Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme        | 32,42                  | —                              |
| Neribas <sup>®</sup> Creme                     | 32,78                  | —                              |
| Asche Basis <sup>®</sup> Lotio                 | 33,18                  | —                              |
| DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic Plus | 35,46                  | —                              |
| DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic      | 35,47                  | —                              |
| Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme      | 37,06                  | —                              |
| La Roche-Posay Toleriane                       | 37,34                  | —                              |
| Fabitol <sup>®</sup> Basis Creme               | 38,02                  | —                              |
| DMS <sup>®</sup> -Basiscreme Classic           | 39,89                  | —                              |
| Eucerinum W/O-Grundlage                        | 42,31                  | —                              |
| Asche Basis <sup>®</sup> Creme                 | 42,87                  | —                              |
| Hans Karrer Lipocreme MikroSilber              | 44,21                  | —                              |
| Linola <sup>®</sup> Hautmilch                  | 44,85                  | —                              |
| Optiderm <sup>®</sup> Lotion                   | 45,10                  | —                              |
| Allergika <sup>®</sup> – Basiscreme            | 49,13                  | —                              |
| Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio              | 51,06                  | —                              |

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 33635     | 33635              | 0,00                      | 24,68                           |
| 31512     | 31512              | 0,00                      | 20,45                           |
| 31630     | 31630              | 0,00                      | 27,66                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Dichloressigsäure</b>                                        |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30417-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Dichloressigsäure; Acidum dichloraceticum

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

| Substanz          | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------|-------|-------|-------|
| Dichloressigsäure | 3     | 1     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dichloressigsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 905 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

| Lieferant | Substanz          | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------------|-------------|-----------|----------|
| Merck     | Dichloressigsäure | S7209241824 | 34185     | 40       |



- 20 541 Spektren aus insgesamt 439 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dichloressigsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5940 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2859 Chargen von 144 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 140             | 0              | 23 905          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 10              | 30             | 20 541          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 5940            |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9600 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9447 %) | 25,0000 % (> 17,5000 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7926 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

### Nächste chemometrische Nachbarn

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

| Substanz | Abstand im<br>Hauptmodell | Abstand im<br>Zweite-Stufe-Modell |
|----------|---------------------------|-----------------------------------|
| Nicotin  | 161,89                    | –                                 |

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 31642     | 31642                  | 0,00                         | 213,98                             |
| 32750     | 32750                  | 0,00                         | 206,51                             |
| 33794     | 33794                  | 0,00                         | 223,10                             |

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm® Lotion</b>                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31243-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

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

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

| Substanz               | Typ A | Typ B | Typ C |
|------------------------|-------|-------|-------|
| Dimeticon-Salbe 10% SR | 3     | 1     | 22    |
| Optiderm® Lotion       | 3     | 1     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm® Lotion* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz            | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|-----------|-----------|----------|------------|
| apomix    | Dimeticon-Salbe ... | 08B041213 | 31243     | 30       | entfällt   |
| apomix    | Dimeticon-Salbe ... | 10A181214 | 31638     | 60       | entfällt   |
| apomix    | Dimeticon-Salbe ... | 11A271216 | 33041     | 40       | entfällt   |
| Almirall  | Optiderm® Lotion    | 341431    | 31266     | 40       | entfällt   |
| Almirall  | Optiderm® Lotion    | 511951    | 31759     | 60       | entfällt   |
| Almirall  | Optiderm® Lotion    | 706961    | 33268     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 270 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm® Lotion*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 23 775 Spektren aus insgesamt 486 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm® Lotion*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                     | Charge    | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------------|-----------|-----------|----------|
| apomix    | Dimeticon-Salbe 10% SR       | 10A021117 | 33870     | 40       |
| Almirall  | Optiderm <sup>®</sup> Lotion | 633771    | 32757     | 20       |
| Almirall  | Optiderm <sup>®</sup> Lotion | 706961    | 33267     | 40       |

- 20 481 Spektren aus insgesamt 437 Chargen von 202 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 27 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 24 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm<sup>®</sup> Lotion*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 22 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant         | Substanz               | Charge    | Spektren |
|-------------------|------------------------|-----------|----------|
| Apomix            | Dimeticon-Salbe 10% SR | 3B180214  | 1        |
| Apomix            | Dimeticon-Salbe 10% SR | 3A220316  | 1        |
| Apomix            | Dimeticon-Salbe 10% SR | 2B150317  | 1        |
| Apomix            | Dimeticon-Salbe 10% SR | 11a271216 | 1        |
| Apomix            | Dimeticon-Salbe 10% SR | 11B031117 | 1        |
| Apomix            | Dimeticon-Salbe 10% SR | 9B041017  | 1        |
| Apomix            | Dimeticon-Salbe 10% SR | 5A210618  | 3        |
| Apomix            | Dimeticon-Salbe 10% SR | 9A051218  | 1        |
| Apomix            | Dimeticon-Salbe 10% SR | 1A150119  | 1        |
| Apomix            | Dimeticon-Salbe 10% SR | 4A230519  | 2        |
| Apomix            | Dimeticon-Salbe 10% SR | 5A200619  | 1        |
| apomix/Gehe       | Dimeticon-Salbe 10% SR | 10A181214 | 1        |
| apomix/Gehe       | Dimeticon-Salbe 10% SR | 6A190614  | 1        |
| apomix/Holdermann | Dimeticon-Salbe 10% SR | 4A080414  | 1        |
| apomix/Holdermann | Dimeticon-Salbe 10% SR | 1A150115  | 1        |
| apomix/Holdermann | Dimeticon-Salbe 10% SR | 8A090915  | 1        |
| apomix/Holdermann | Dimeticon-Salbe 10% SR | 1A120116  | 1        |
| apomix/Holdermann | Dimeticon-Salbe 10% SR | 6A300616  | 1        |
| apomix/Phönix     | Dimeticon-Salbe 10% SR | 4A010415  | 1        |
| apomix/Phönix     | Dimeticon-Salbe 10% SR | 5A020616  | 1        |
| apomix/Phönix     | Dimeticon-Salbe 10% SR | 7A170816  | 1        |
| apomix/Phönix     | Dimeticon-Salbe 10% SR | 1A070217  | 1        |
| Apomix/Phönix     | Dimeticon-Salbe 10% SR | 8A041213  | 1        |
| PKH Halle         | Dimeticon-Salbe 10% SR | 1A310118  | 1        |

- 5913 Spektren von 533 *Apo-Ident*-Kunden aus 2835 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 270             | 0              | 23 775          |
| Typ B | 0              | 100             | 0              | 20 481          |
| Typ C | 0              | 27              | 0              | 5913            |

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

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9598 %) | 100,0000 % (> 97,7778 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9442 %) | 100,0000 % (> 94,0000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,7691 %) | 100,0000 % (> 77,7778 %) |

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

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

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

## Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm® Lotion* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz                           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| DMS®-Basiscreme Classic            | 10,85                  | —                              |
| Hans Karrer Lipolotion MikroSilber | 12,86                  | —                              |
| Asche Basis® Lotio                 | 17,83                  | —                              |
| Eucerinum W/O-Grundlage            | 19,82                  | —                              |
| Abitima® clinic Gesichtscreme      | 20,33                  | —                              |
| Basiscreme Taoasis                 | 26,61                  | —                              |
| Dexeryl®                           | 28,47                  | —                              |
| DMS®-Basiscreme High Classic       | 28,73                  | —                              |
| Excipial® U10 Lipolotio            | 29,08                  | —                              |
| La Roche-Posay Toleriane           | 29,48                  | —                              |
| Excipial® U Lipolotio              | 30,38                  | —                              |
| Neribas® Creme                     | 31,43                  | —                              |
| Eucerinum O/W-Grundlage            | 36,16                  | —                              |
| Neuroderm® Pflegecreme             | 38,29                  | —                              |
| Abitima® clinic Körpercreme        | 39,01                  | —                              |
| Asche Basis® Creme                 | 39,73                  | —                              |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz                                       | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Fabiotop <sup>®</sup> Basis Creme              | 41,74                  | —                              |
| DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic Plus | 44,99                  | —                              |
| Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme               | 47,28                  | —                              |
| Amciderm <sup>®</sup> Basiscreme               | 47,32                  | —                              |
| Hans Karrer Lipocreme MikroSilber              | 47,41                  | —                              |
| Linola <sup>®</sup> Hautmilch                  | 49,12                  | —                              |
| Allergika <sup>®</sup> – Basiscreme            | 49,70                  | —                              |
| Linola <sup>®</sup> Sept                       | 54,11                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm<sup>®</sup> Lotion* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31243     | 31243              | 0,00                      | 20,58                           |
| 31638     | 31638              | 0,00                      | 20,46                           |
| 33041     | 33041              | 0,00                      | 19,00                           |
| 31759     | 31759              | 0,00                      | 10,85                           |
| 33268     | 33268              | 0,00                      | 13,58                           |
| 31266     | 31266              | 0,00                      | 17,46                           |

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





# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Erdbeer-Aroma**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 05.05.2020  
Berichtsnummer 30643-2020-05-05  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

### Relevante Substanznamen

Erdbeer-Aroma

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

| Substanz      | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------|-------|-------|-------|
| Erdbeer-Aroma | 3     | 3     | 21    |

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Erdbeer-Aroma*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 885 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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

- 20 421 Spektren aus insgesamt 437 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 50 Spektren von 36 *Apo-Ident*-Kunden aus 23 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Erdbeer-Aroma*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 21 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant            | Substanz      | Charge   | Spektren |
|----------------------|---------------|----------|----------|
| Caelo                | Erdbeer-Aroma | 12183504 | 2        |
| Caelo                | Erdbeer-Aroma | 13252405 | 1        |
| Caelo                | Erdbeer-Aroma | 12183511 | 1        |
| Caelo                | Erdbeer-Aroma | 9101405  | 1        |
| Caelo                | Erdbeer-Aroma | 13252417 | 1        |
| Caelo                | Erdbeer-Aroma | 13252409 | 1        |
| Caelo                | Erdbeer-Aroma | 15411813 | 3        |
| Caelo                | Erdbeer-Aroma | 17024604 | 2        |
| Caelo                | Erdbeer-Aroma | 17024608 | 2        |
| Caelo                | Erdbeer-Aroma | 17024607 | 1        |
| Caelo                | Erdbeer-Aroma | 10184917 | 1        |
| Caelo                | Erdbeer-Aroma | 18083206 | 1        |
| Caelo                | Erdbeer-Aroma | 15411805 | 6        |
| Caelo                | Erdbeer-Aroma | 14311209 | 5        |
| Caelo                | Erdbeer-Aroma | 14311204 | 1        |
| Caelo                | Erdbeer-Aroma | 18083202 | 4        |
| Caelo                | Erdbeer-Aroma | 17024606 | 3        |
| Caelo                | Erdbeer-Aroma | 11178813 | 1        |
| Caelo                | Erdbeer-Aroma | 12183513 | 4        |
| Caelo                | Erdbeer-Aroma | 14311215 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Erdbeer-Aroma | 18083211 | 1        |
| Gehe                 | Erdbeer-Aroma | 17024606 | 1        |
| Hedinger             | Erdbeer-Aroma | 14311215 | 1        |
| Caelo                | Erdbeer-Aroma | 13252407 | 2        |
| Caelo                | Erdbeer-Aroma | 15411807 | 2        |

- 5890 Spektren von 533 *Apo-Ident*-Kunden aus 2836 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

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

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 160             | 0              | 23 885          |
| Typ B | 0              | 160             | 0              | 20 421          |
| Typ C | 0              | 50              | 0              | 5890            |

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

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9600 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9441 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,7679 %) | 100,0000 % (> 88,0000 %) |

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

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

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

## Nächste chemometrische Nachbarn

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

| Substanz      | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------|------------------------|--------------------------------|
| Himbeer-Aroma | 59,70                  | –                              |

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenzproben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 32838     | 32838             | 0,00                      | 65,61                           |
| 31395     | 31395             | 0,00                      | 79,65                           |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 30643     | 30643                  | 0,00                         | 98,17                              |
| 32814     | 32814                  | 0,00                         | 91,56                              |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ethanol 70% rein / vergällt**  
Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)**  
Berichtsdatum **05.05.2020**  
Berichtsnummer **30779-2020-05-05**  
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**  
**Weißeritzstraße 3**  
**01067 Dresden**  
**Germany**

### Relevante Substanznamen

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

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

| Substanz                    | Typ A | Typ B | Typ C |
|-----------------------------|-------|-------|-------|
| Ethanol 70% rein / vergällt | 4     | 3     | 285   |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 70% rein / vergällt* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 70% rein / vergällt*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 845 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 70% rein / vergällt*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                    | Charge    | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------------------|-----------|-----------|----------|
| apomix    | Ethanol 70% rein / vergällt | 01A020117 | 33217     | 40       |
| Hofmann's | Ethanol 70% rein / vergällt | 570916    | 32591     | 40       |
| Hofmann's | Ethanol 70% rein / vergällt | 750718    | 34317     | 40       |



- 20 461 Spektren aus insgesamt 437 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 368 Spektren von 111 *Apo-Ident*-Kunden aus 290 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 70% rein / vergällt*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 284 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                   | Substanz                    | Charge           | Spektren |
|-----------------------------|-----------------------------|------------------|----------|
| A. Pflüger GmbH & Co. KG    | Ethanol 70% rein / vergällt | 150209           | 1        |
| A. Pflüger GmbH & Co. KG    | Ethanol 70% rein / vergällt | 141127           | 1        |
| A. Pflüger/Jenne            | Ethanol 70% rein / vergällt | 131108           | 1        |
| A. Pflüger/Phönix           | Ethanol 70% rein / vergällt | 130607           | 1        |
| A. Pflüger/Phönix           | Ethanol 70% rein / vergällt | 130729           | 1        |
| A.Pflüger                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 21111301         | 1        |
| A.Pflüger GmbH              | Ethanol 70% rein / vergällt | 150730           | 1        |
| A.Pflüger GmbH & Co.KG/...  | Ethanol 70% rein / vergällt | 130514           | 1        |
| A.Pflüger GmbH & Co.KG/...  | Ethanol 70% rein / vergällt | 131011           | 1        |
| A.Pflüger/Noweda            | Ethanol 70% rein / vergällt | 130116           | 1        |
| Caelo                       | Ethanol 70% rein / vergällt | 7028121          | 1        |
| Alte Apo Defektur           | Ethanol 70% rein / vergällt | 3019M-02320      | 1        |
| Anzag/ Otto Fischar GmbH... | Ethanol 70% rein / vergällt | 7024051          | 1        |
| apomix                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 77A310815        | 1        |
| apomix                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 15a170918        | 1        |
| Apomix                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 6A040213         | 1        |
| apomix / Alliance Healt...  | Ethanol 70% rein / vergällt | 3A140119         | 1        |
| Apomix / Alliance Healt...  | Ethanol 70% rein / vergällt | 37A110416        | 1        |
| Apomix / Phönix             | Ethanol 70% rein / vergällt | 41A180515        | 1        |
| Apomix/Alliance Healthc...  | Ethanol 70% rein / vergällt | 15A170215        | 1        |
| Apomix/Alliance Healthc...  | Ethanol 70% rein / vergällt | 56a020715        | 1        |
| Apomix/Alliance Healthc...  | Ethanol 70% rein / vergällt | 14A310718        | 1        |
| Apomix/Noweda               | Ethanol 70% rein / vergällt | 58A020715        | 1        |
| apomix/Phoenix              | Ethanol 70% rein / vergällt | 12A250116        | 1        |
| Apotärze                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 2015I-02320      | 1        |
| Apotheke                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 70105/51Dre      | 1        |
| Apotheke                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 70206/53Dre      | 1        |
| Apotheke                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 190723003        | 1        |
| Apotheke im Forum           | Ethanol 70% rein / vergällt | 150707           | 1        |
| Apotheke im Forum           | Ethanol 70% rein / vergällt | 300517           | 1        |
| Bahnhof-Apothek/Bahnhof...  | Ethanol 70% rein / vergällt | 3819A-03043      | 1        |
| Belous                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 4613E-02320      | 1        |
| Berkel AHK                  | Ethanol 70% rein / vergällt | 20042012397      | 1        |
| Berkel AHK/HWA              | Ethanol 70% rein / vergällt | 1410T31040613/70 | 1        |
| Brinn- Holtz                | Ethanol 70% rein / vergällt | 1234-04/18       | 1        |
| Brinn- Holtz                | Ethanol 70% rein / vergällt | 1257-06/17       | 1        |
| Caelo                       | Ethanol 70% rein / vergällt | 150730           | 1        |
| Caelo                       | Ethanol 70% rein / vergällt | 46A120617        | 1        |
| Caelo                       | Ethanol 70% rein / vergällt | 3A070918         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz                    | Charge             | Spektren |
|--------------------------|-----------------------------|--------------------|----------|
| Caelo                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 7028041            | 1        |
| Caelo                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 814E-02320         | 1        |
| Caelo                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 20140403           | 1        |
| Caelo                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 2614E-03043        | 1        |
| Caelo                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 1715E-02320        | 1        |
| Caelo                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 19151-02320        | 1        |
| Caelo                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 151008             | 2        |
| Caelo                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 3306               | 1        |
| Caelo                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 60307/50La         | 1        |
| Caelo                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 171211             | 1        |
| Caelo                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 7028111            | 1        |
| Caelo                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 7025081            | 1        |
| Claudia Lange            | Ethanol 70% rein / vergällt | 1234               | 1        |
| Claudia Lange            | Ethanol 70% rein / vergällt | 60919/50La         | 1        |
| Claudia Lange            | Ethanol 70% rein / vergällt | 61010/51La         | 1        |
| Claudia Lange            | Ethanol 70% rein / vergällt | 61107/50La         | 1        |
| Defektur                 | Ethanol 70% rein / vergällt | 50427/1La          | 1        |
| Defektur                 | Ethanol 70% rein / vergällt | 50427/52W1o        | 1        |
| Defektur                 | Ethanol 70% rein / vergällt | 2015Q-03043        | 1        |
| Defektur                 | Ethanol 70% rein / vergällt | 60209/51Hk         | 1        |
| Defektur                 | Ethanol 70% rein / vergällt | 1716M-03043        | 1        |
| Defektur                 | Ethanol 70% rein / vergällt | 2517A-07097        | 1        |
| Defektur                 | Ethanol 70% rein / vergällt | 2617I-07097        | 1        |
| Defektur                 | Ethanol 70% rein / vergällt | 71016/51Dre        | 1        |
| Defektur                 | Ethanol 70% rein / vergällt | 80316/51Gie        | 1        |
| Defektur                 | Ethanol 70% rein / vergällt | 80321/50Hk         | 1        |
| Defektur                 | Ethanol 70% rein / vergällt | 80611/51Dre        | 1        |
| Defektur                 | Ethanol 70% rein / vergällt | 3098               | 1        |
| Defektur                 | Ethanol 70% rein / vergällt | 4712M-02320        | 1        |
| Defektur                 | Ethanol 70% rein / vergällt | 270613Et0H         | 1        |
| Defektur                 | Ethanol 70% rein / vergällt | 200114Et0H70       | 1        |
| Defektur                 | Ethanol 70% rein / vergällt | 23/14              | 1        |
| Defektur                 | Ethanol 70% rein / vergällt | 4714E-03043        | 1        |
| Defektur / Wolf-Apotheke | Ethanol 70% rein / vergällt | 60902/50Hk         | 1        |
| Defektur 10.06.2013      | Ethanol 70% rein / vergällt | 2013-06-10Defektur | 1        |
| Defektur 20.01.2014      | Ethanol 70% rein / vergällt | 2014-01-20B        | 1        |
| Defektur/Wolf-Apotheke   | Ethanol 70% rein / vergällt | 50714/51Hk         | 1        |
| Defektur/Wolf-Apotheke   | Ethanol 70% rein / vergällt | 50714/53Hk         | 1        |
| Defektur/Wolf-Apotheke   | Ethanol 70% rein / vergällt | 1234567            | 2        |
| Defektur/Wolf-Apotheke   | Ethanol 70% rein / vergällt | 70227/52Dre        | 1        |
| Defektur/Wolf-Apotheke   | Ethanol 70% rein / vergällt | 41211/51Hk         | 1        |
| Doppeleiche Apotheke     | Ethanol 70% rein / vergällt | 150114010          | 1        |
| Doppeleiche Apotheke     | Ethanol 70% rein / vergällt | 150126002          | 1        |
| Doppeleiche Apotheke     | Ethanol 70% rein / vergällt | 150219007          | 1        |
| Doppeleiche Apotheke     | Ethanol 70% rein / vergällt | 150504003          | 1        |
| Doppeleiche Apotheke     | Ethanol 70% rein / vergällt | 3013A-02320        | 1        |
| Doppeleiche Apotheke     | Ethanol 70% rein / vergällt | 131227003          | 1        |
| Doppeleiche Apotheke     | Ethanol 70% rein / vergällt | 140303003          | 1        |
| Doppeleiche Apotheke     | Ethanol 70% rein / vergällt | 140630003          | 1        |
| Doppeleiche Apotheke     | Ethanol 70% rein / vergällt | 140927002          | 1        |
| Doppeleiche Apotheke     | Ethanol 70% rein / vergällt | 141029011          | 1        |
| Doppeleiche Apotheke     | Ethanol 70% rein / vergällt | 141208001          | 1        |
| Dreikönigen Apotheke     | Ethanol 70% rein / vergällt | 16049021           | 1        |
| Eigen                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 616Q-03043         | 2        |
| Eigen                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 3216E-03043        | 1        |
| Eigen                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 5016E-03043        | 1        |
| Eigen                    | Ethanol 70% rein / vergällt | Eigen              | 1        |
| EIGEN                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 4117I-03043        | 1        |
| EIGEN                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 2118I-03043        | 1        |
| EIGEN                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 5218M-03043        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz                    | Charge       | Spektren |
|---------------------------|-----------------------------|--------------|----------|
| Eigen/Defektur            | Ethanol 70% rein / vergällt | 1116E-03043  | 1        |
| Eigen/Defektur            | Ethanol 70% rein / vergällt | 2516M-03043  | 1        |
| Eigen/Defektur            | Ethanol 70% rein / vergällt | 2716M-03043  | 1        |
| Eigen/Defektur            | Ethanol 70% rein / vergällt | 3416E-03043  | 1        |
| eigene                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 1018E-02320  | 1        |
| eigene                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 219I-02320   | 1        |
| eigene                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 2619E-02320  | 1        |
| eigene herstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | SPV7026      | 1        |
| eigene Herstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | 6180115      | 1        |
| eigene Herstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | 4315Q-07016  | 1        |
| eigene Herstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | 317E-02320   | 1        |
| eigene Herstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | 1712904-A    | 1        |
| eigene Herstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | 4411312106   | 1        |
| eigene Herstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | 431140218    | 1        |
| Eigene Herstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | 3618I-02320  | 1        |
| Eigene Herstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | 2919E-02320  | 1        |
| Eigene Herstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | SPV7025      | 1        |
| Eigene Herstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | SPV70140     | 1        |
| Eigene Herstellung        | Ethanol 70% rein / vergällt | SPV7029      | 1        |
| Eigenherstellung          | Ethanol 70% rein / vergällt | 5214A-02320  | 1        |
| Eigenherstellung          | Ethanol 70% rein / vergällt | 1515I-02320  | 1        |
| Eigenherstellung          | Ethanol 70% rein / vergällt | 2015E-02320  | 1        |
| Eigenherstellung          | Ethanol 70% rein / vergällt | 4215I-02320  | 1        |
| Eigenherstellung          | Ethanol 70% rein / vergällt | 4615         | 1        |
| Eigenherstellung          | Ethanol 70% rein / vergällt | 4715M        | 1        |
| Eigenherstellung          | Ethanol 70% rein / vergällt | 616Q-02320   | 1        |
| Eigenherstellung          | Ethanol 70% rein / vergällt | 2216A-02320  | 1        |
| Eigenherstellung          | Ethanol 70% rein / vergällt | 3416E-02320  | 1        |
| Eigenherstellung          | Ethanol 70% rein / vergällt | 517Q-02320   | 1        |
| Eigenherstellung          | Ethanol 70% rein / vergällt | 170828001    | 1        |
| Eigenherstellung          | Ethanol 70% rein / vergällt | 5318A-02320  | 1        |
| Eigenherstellung          | Ethanol 70% rein / vergällt | 1313I-02320  | 1        |
| Eigenherstellung          | Ethanol 70% rein / vergällt | 1823         | 1        |
| Eigenherstellung          | Ethanol 70% rein / vergällt | 2613I-03043  | 1        |
| Eigenherstellung          | Ethanol 70% rein / vergällt | 2753         | 1        |
| Eigenherstellung          | Ethanol 70% rein / vergällt | 3413I-02320  | 1        |
| Eigenherstellung          | Ethanol 70% rein / vergällt | 4513I-02320  | 1        |
| Eigenherstellung          | Ethanol 70% rein / vergällt | 4733         | 1        |
| Eigenherstellung          | Ethanol 70% rein / vergällt | 5131213      | 1        |
| Eigenherstellung          | Ethanol 70% rein / vergällt | 2124         | 1        |
| Eigenherstellung          | Ethanol 70% rein / vergällt | 2314I-02320  | 1        |
| Eigenherstellung          | Ethanol 70% rein / vergällt | 4414A-02320  | 1        |
| Eigenproduktion           | Ethanol 70% rein / vergällt | 714Q-02320   | 1        |
| Engel/Engel               | Ethanol 70% rein / vergällt | 39-28715     | 1        |
| Engel-Apotheke            | Ethanol 70% rein / vergällt | 2319A-07016  | 1        |
| Euro OTC                  | Ethanol 70% rein / vergällt | 77A110917    | 1        |
| Euro OTC                  | Ethanol 70% rein / vergällt | 7028031      | 2        |
| Euro OTC                  | Ethanol 70% rein / vergällt | 15A170918    | 1        |
| Euro OTC                  | Ethanol 70% rein / vergällt | 220713       | 1        |
| Fagron                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 7027102      | 1        |
| Fagron                    | Ethanol 70% rein / vergällt | Probemessung | 1        |
| Fagron                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 40929/52La   | 1        |
| Fischar                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 27031501     | 1        |
| Fischar                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 7025082      | 1        |
| Fischar                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 7028031      | 1        |
| Fischar                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 7028011      | 1        |
| Fischar                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 7024051      | 1        |
| Fischar / Alliance Hea... | Ethanol 70% rein / vergällt | 7026051      | 1        |
| Fischar / Alliance Hea... | Ethanol 70% rein / vergällt | 7028102      | 1        |
| Fischar / Alliance Hea... | Ethanol 70% rein / vergällt | 7029041      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                    | Charge      | Spektren |
|----------------------------|-----------------------------|-------------|----------|
| Fischar / Anzag            | Ethanol 70% rein / vergällt | 7023091     | 1        |
| Fischar / Noweda           | Ethanol 70% rein / vergällt | 7023111     | 1        |
| Fischar / Noweda           | Ethanol 70% rein / vergällt | 7024021     | 1        |
| Fischar / Sanacorp         | Ethanol 70% rein / vergällt | 7023091     | 1        |
| Fischar GmbH               | Ethanol 70% rein / vergällt | 7028062     | 1        |
| fischar/Phönix             | Ethanol 70% rein / vergällt | 7027032     | 1        |
| Fischar/Phönix             | Ethanol 70% rein / vergällt | 7026031     | 1        |
| Fischar/Phönix             | Ethanol 70% rein / vergällt | 7026111     | 1        |
| Fischar/Phönix             | Ethanol 70% rein / vergällt | 7026092     | 1        |
| Fischar/Phönix             | Ethanol 70% rein / vergällt | 7028102     | 1        |
| Fischar/Sanacorp           | Ethanol 70% rein / vergällt | 7028031     | 1        |
| Fischar/Sanacorp           | Ethanol 70% rein / vergällt | 7027102     | 1        |
| Fischar/Sanacorp           | Ethanol 70% rein / vergällt | 7028062     | 1        |
| Fischar/Sanacorp           | Ethanol 70% rein / vergällt | 7028081     | 1        |
| Gehe                       | Ethanol 70% rein / vergällt | 3818Q-02320 | 1        |
| GEHE                       | Ethanol 70% rein / vergällt | 180828      | 1        |
| Gehe 27.2.14               | Ethanol 70% rein / vergällt | 140121      | 1        |
| Gehe/Pflüger               | Ethanol 70% rein / vergällt | 1204021712  | 1        |
| Gehe/Pflüger               | Ethanol 70% rein / vergällt | 170308      | 1        |
| Gehe/Pflüger               | Ethanol 70% rein / vergällt | 170208      | 1        |
| Gehe/Pflüger               | Ethanol 70% rein / vergällt | 170419      | 2        |
| Gehe/Pflüger               | Ethanol 70% rein / vergällt | 180928      | 1        |
| Gehe-Kremer                | Ethanol 70% rein / vergällt | 150209      | 1        |
| Gehe-Kremer                | Ethanol 70% rein / vergällt | 140307      | 1        |
| Gutenberg-Apotheke         | Ethanol 70% rein / vergällt | 3412I-03043 | 1        |
| Gutenberg-Apotheke         | Ethanol 70% rein / vergällt | 130502003   | 1        |
| Gutenberg-Apotheke         | Ethanol 70% rein / vergällt | 1813M-02320 | 1        |
| Heck/Wittich               | Ethanol 70% rein / vergällt | 2113N-02320 | 1        |
| Hetterich/ Noweda          | Ethanol 70% rein / vergällt | 145703      | 1        |
| Hetterich/ Noweda          | Ethanol 70% rein / vergällt | 1801T       | 1        |
| Hetterich/ Noweda          | Ethanol 70% rein / vergällt | 145802      | 1        |
| Hetterich/AEP              | Ethanol 70% rein / vergällt | 145802      | 1        |
| Hetterich/AllianceH.       | Ethanol 70% rein / vergällt | 145703      | 2        |
| Hirsch                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 4413I-02320 | 1        |
| Hirsch                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 714E-02320  | 1        |
| HirschApotheke             | Ethanol 70% rein / vergällt | 1015I-02320 | 1        |
| HirschApotheke             | Ethanol 70% rein / vergällt | 2315I-02320 | 1        |
| HirschApotheke             | Ethanol 70% rein / vergällt | 4614A-02320 | 1        |
| Hoffmann & Sommer          | Ethanol 70% rein / vergällt | 750718      | 1        |
| Hoffmann & Sommer GmbH ... | Ethanol 70% rein / vergällt | 580916      | 1        |
| Hoffmanns/Anzag            | Ethanol 70% rein / vergällt | 520116      | 1        |
| Hofman und Sommer GmbH ... | Ethanol 70% rein / vergällt | 580916      | 1        |
| Hofmann                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 320713      | 1        |
| Hofmann&Sommer/Sanacorp    | Ethanol 70% rein / vergällt | 781218      | 1        |
| Hohe-Wart-Apotheke         | Ethanol 70% rein / vergällt | 23072013/1  | 1        |
| Hubertus Apotheke          | Ethanol 70% rein / vergällt | 261113      | 1        |
| Kastner (eigen)            | Ethanol 70% rein / vergällt | 1215E-02320 | 1        |
| Kastner (eigen)            | Ethanol 70% rein / vergällt | 3114E-03043 | 1        |
| Kemer Phönix               | Ethanol 70% rein / vergällt | 130628      | 1        |
| Klenk                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 150730      | 1        |
| Kremer                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 160909      | 1        |
| Kremer                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 160711      | 1        |
| Kremer                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 170308      | 1        |
| Kremer                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 170619      | 1        |
| Kremer                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 180404      | 1        |
| Kremer                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 180828      | 2        |
| Kremer                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 130206      | 1        |
| Kremer                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 141027      | 1        |
| Kremer                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 160414      | 1        |
| Kremer                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 161017      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                    | Charge      | Spektren |
|----------------------------|-----------------------------|-------------|----------|
| Kremer                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 170208      | 1        |
| kremer gmbh                | Ethanol 70% rein / vergällt | 23081605    | 1        |
| Kremer GmbH                | Ethanol 70% rein / vergällt | 160512      | 1        |
| Kremer GmbH                | Ethanol 70% rein / vergällt | 170906      | 1        |
| Kremer GmbH                | Ethanol 70% rein / vergällt | 181206      | 1        |
| Kremer GmbH & Co.KG        | Ethanol 70% rein / vergällt | 140902      | 2        |
| Kremer GmbH & Co.KG        | Ethanol 70% rein / vergällt | 150602      | 1        |
| Kremer GmbH & Co. KG       | Ethanol 70% rein / vergällt | 160215      | 1        |
| Kremer GmbH & Co. KG       | Ethanol 70% rein / vergällt | 170208      | 1        |
| Kremer GmbH & Co. KG       | Ethanol 70% rein / vergällt | 161017      | 1        |
| Kremer GmbH & Co. KG       | Ethanol 70% rein / vergällt | 170116      | 2        |
| Kremer GmbH & Co. KG       | Ethanol 70% rein / vergällt | 170619      | 4        |
| Kremer GmbH / Noweda       | Ethanol 70% rein / vergällt | 141127      | 2        |
| Kremer GmbH / Noweda       | Ethanol 70% rein / vergällt | 140627      | 1        |
| Kremer GmbH Wuppertal/G... | Ethanol 70% rein / vergällt | 130729      | 1        |
| Kremer GmbH/Noweda         | Ethanol 70% rein / vergällt | 181115      | 1        |
| Kremer/Alliance Healthc... | Ethanol 70% rein / vergällt | 171025      | 1        |
| Kremer/Gehe                | Ethanol 70% rein / vergällt | 160414      | 2        |
| Kremer/Gehe                | Ethanol 70% rein / vergällt | 130116      | 1        |
| Kremer/Gehe                | Ethanol 70% rein / vergällt | 140121      | 1        |
| Kremer/Noweda              | Ethanol 70% rein / vergällt | 170906      | 1        |
| Kremer/Noweda              | Ethanol 70% rein / vergällt | 131011      | 1        |
| Kremer/Phoenix             | Ethanol 70% rein / vergällt | 150730      | 1        |
| Kremer/Phönix              | Ethanol 70% rein / vergällt | 150327      | 1        |
| Kremer/Phönix              | Ethanol 70% rein / vergällt | 151123      | 1        |
| Kremer/Phönix              | Ethanol 70% rein / vergällt | 180404      | 1        |
| Kremer/Phönix              | Ethanol 70% rein / vergällt | 180928      | 1        |
| Kremer/Phönix              | Ethanol 70% rein / vergällt | 141127      | 1        |
| Krempen GmbH & Co. KG      | Ethanol 70% rein / vergällt | 140507      | 1        |
| kruppa                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 1216H4      | 1        |
| kruppa                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 617H4       | 1        |
| Kruppa                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 418H2       | 1        |
| Kruppa                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 818H2       | 1        |
| Lamotte/AHCA               | Ethanol 70% rein / vergällt | 6007153001  | 1        |
| Lamotte/AHCA               | Ethanol 70% rein / vergällt | 6010634001  | 4        |
| Libellen Apotheke          | Ethanol 70% rein / vergällt | 1515Q-02320 | 1        |
| Löwen-Apotheke             | Ethanol 70% rein / vergällt | 219Q-03043  | 1        |
| Martinus-Apotheke          | Ethanol 70% rein / vergällt | E-121214-1D | 1        |
| Martinus-Apotheke          | Ethanol 70% rein / vergällt | E-050515-1D | 1        |
| Martinus-Apotheke          | Ethanol 70% rein / vergällt | E-110716-1D | 1        |
| Martinus-Apotheke          | Ethanol 70% rein / vergällt | E-021116-1D | 1        |
| Martinus-Apotheke          | Ethanol 70% rein / vergällt | A-311013-1D | 1        |
| Martinus-Apotheke          | Ethanol 70% rein / vergällt | A-061213-3D | 1        |
| Martinus-Apotheke          | Ethanol 70% rein / vergällt | E-100114-1D | 1        |
| Martinus-Apotheke          | Ethanol 70% rein / vergällt | E-020314-1D | 1        |
| Martinus-Apotheke          | Ethanol 70% rein / vergällt | E-080514-1D | 1        |
| Martinus-Apotheke          | Ethanol 70% rein / vergällt | E-180714-1D | 1        |
| Met/ Noweda                | Ethanol 70% rein / vergällt | 3815M-03043 | 1        |
| n.a.                       | Ethanol 70% rein / vergällt | 1707918-a   | 1        |
| Noweda                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 120420      | 1        |
| Noweda/KremerGmbH          | Ethanol 70% rein / vergällt | 130821      | 1        |
| O:Fischar/Phönix           | Ethanol 70% rein / vergällt | 7027032     | 1        |
| Otto Fischar               | Ethanol 70% rein / vergällt | 7023111     | 1        |
| Otto Fischar GmbH & Co...  | Ethanol 70% rein / vergällt | 7025031     | 2        |
| Otto Fischar GmbH & Co...  | Ethanol 70% rein / vergällt | 7028041     | 1        |
| Otto Fischar GmbH & Co...  | Ethanol 70% rein / vergällt | 7024021     | 1        |
| Otto Fischar GmbH & Co...  | Ethanol 70% rein / vergällt | 7024071     | 1        |
| Otto Fischar GmbH/ Amzag   | Ethanol 70% rein / vergällt | 7024091     | 1        |
| Otto Fischar/ Anzag        | Ethanol 70% rein / vergällt | 7029021     | 1        |
| Otto Fischer / Noweda      | Ethanol 70% rein / vergällt | 7025031     | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                    | Charge      | Spektren |
|----------------------------|-----------------------------|-------------|----------|
| Otto Fischer GmbH & Co...  | Ethanol 70% rein / vergällt | 7029121     | 1        |
| Otto Fischer GmbH&Co.KG... | Ethanol 70% rein / vergällt | 7028091     | 1        |
| otto Fischer/Noweda        | Ethanol 70% rein / vergällt | 7024121     | 1        |
| Otto/Fischer               | Ethanol 70% rein / vergällt | 1029051     | 1        |
| Pflüger                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 170906      | 1        |
| Pflüger                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 171025      | 1        |
| Pflüger                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 180308      | 1        |
| Pflüger                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 190430      | 2        |
| Pflüger                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 130607      | 1        |
| Pflüger                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 131108      | 2        |
| Pflüger                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 141027      | 1        |
| Pflüger GmbH & Co.KG       | Ethanol 70% rein / vergällt | 170116      | 1        |
| Pflüger GmbH / Gehe        | Ethanol 70% rein / vergällt | 180404      | 1        |
| Pflüger/ Noweda            | Ethanol 70% rein / vergällt | 180404      | 1        |
| Pflüger/Gehe               | Ethanol 70% rein / vergällt | 170619      | 1        |
| Phönix                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 351213      | 1        |
| PHÖNIX                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 171025      | 1        |
| PHÖNIX                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 171211      | 1        |
| Caelo                      | Ethanol 70% rein / vergällt | 7023111     | 1        |
| Euro OTC                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 170116      | 1        |
| Phönix/Kremer              | Ethanol 70% rein / vergällt | 160909      | 1        |
| Phönix/Kremer              | Ethanol 70% rein / vergällt | 180525      | 1        |
| Plüger/Anzag               | Ethanol 70% rein / vergällt | 32016       | 1        |
| Post-Apotheke              | Ethanol 70% rein / vergällt | 1414A-02320 | 1        |
| Post-Apotheke 15.01.2014   | Ethanol 70% rein / vergällt | 15012044    | 1        |
| Purren Apotheke            | Ethanol 70% rein / vergällt | 17043       | 1        |
| Rezeptur                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 4215Q-03043 | 1        |
| Rezeptur Apotheke          | Ethanol 70% rein / vergällt | 2016Q-03043 | 1        |
| Römer-Apotheke             | Ethanol 70% rein / vergällt | 4314A-03043 | 1        |
| Rondell                    | Ethanol 70% rein / vergällt | 1715E-07145 | 1        |
| Rondell Apotheke           | Ethanol 70% rein / vergällt | 26151-07145 | 1        |
| Rondell Apotheke           | Ethanol 70% rein / vergällt | 4015A-03043 | 1        |
| Rondell Apotheke           | Ethanol 70% rein / vergällt | 416M-02320  | 1        |
| Rondell Apotheke           | Ethanol 70% rein / vergällt | 415M-03043  | 1        |
| Rondell Apotheke           | Ethanol 70% rein / vergällt | 2616M-02320 | 1        |
| Rondell Apotheke           | Ethanol 70% rein / vergällt | 1814Q-07145 | 1        |
| Rondell Apotheke           | Ethanol 70% rein / vergällt | 3414M-07145 | 1        |
| Rondell Apotheke           | Ethanol 70% rein / vergällt | 3414M-02320 | 1        |
| Rondell Apotheke           | Ethanol 70% rein / vergällt | 615E-02320  | 1        |
| Rondell Apotheke           | Ethanol 70% rein / vergällt | 615E-07145  | 1        |
| Rosen Apotheke             | Ethanol 70% rein / vergällt | 1317A-07095 | 1        |
| Rosenapotheke              | Ethanol 70% rein / vergällt | 2317E-07095 | 1        |
| Sanacorp                   | Ethanol 70% rein / vergällt | 130124      | 1        |
| Sanacorp/Pflüger           | Ethanol 70% rein / vergällt | 170906      | 1        |
| sittig                     | Ethanol 70% rein / vergällt | 310316      | 1        |
| Stern-Defektur             | Ethanol 70% rein / vergällt | 130705003   | 1        |
| Stiftsapotheke             | Ethanol 70% rein / vergällt | 150420005   | 1        |
| Stiftsapotheke             | Ethanol 70% rein / vergällt | 13052016    | 1        |
| Wolf Apotheke/Defektur     | Ethanol 70% rein / vergällt | 70627/52Hk  | 1        |
| Wolf Apotheke/Defektur     | Ethanol 70% rein / vergällt | 71208/50Gie | 1        |
| Wolf-Apotheke              | Ethanol 70% rein / vergällt | 40331/52La  | 1        |
| Wolf-Apotheke / Defektur   | Ethanol 70% rein / vergällt | 51019/51Wlo | 1        |
| Wolf-Apotheke / Defektur   | Ethanol 70% rein / vergällt | Bulk        | 1        |
| Wolf-Apotheke / Defektur   | Ethanol 70% rein / vergällt | 70404/53Hk  | 1        |
| Wolf-Apotheke / Defektur   | Ethanol 70% rein / vergällt | 40722/51Hk  | 1        |
| Wolf-Apotheke / Defektur   | Ethanol 70% rein / vergällt | 41125/52Hk  | 1        |
| Wolf-Apotheke-Defektur     | Ethanol 70% rein / vergällt | 70818/50Hk  | 1        |
| Berkel AHK                 | Ethanol 70% rein / vergällt |             | 1        |
| Caelo                      | Ethanol 70% rein / vergällt |             | 1        |
| Defektur                   | Ethanol 70% rein / vergällt |             | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant         | Substanz                    | Charge | Spektren |
|-------------------|-----------------------------|--------|----------|
| eigen             | Ethanol 70% rein / vergällt |        | 2        |
| Eigenherstellung  | Ethanol 70% rein / vergällt |        | 1        |
| frischhergestellt | Ethanol 70% rein / vergällt |        | 1        |
|                   | Ethanol 70% rein / vergällt |        | 1        |
| Nachprüfung       | Ethanol 70% rein / vergällt |        | 1        |
| Wolf Apotheke     | Ethanol 70% rein / vergällt |        | 2        |

- 5572 Spektren von 524 *Apo-Ident*-Kunden aus 2570 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 70% rein / vergällt* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ethanol 70% rein / vergällt* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 200             | 0              | 23 845          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 120             | 0              | 20 461          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 351             | 17             | 5572            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 70% rein / vergällt* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9599 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9442 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7667 %) | 95,3804 % (> 94,5652 %)  |

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

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

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

## Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 70% rein / vergällt* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz      | Abstand im<br>Hauptmodell | Abstand im<br>Zweite-Stufe-Modell |
|---------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Orangen-Aroma | 55,11                     | —                                 |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ethanol 70% rein / vergällt* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

#### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 30779     | 30779                  | 0,00                         | 101,63                             |
| 34101     | 34101                  | 0,00                         | 95,99                              |
| 31055     | 31055                  | 0,00                         | 83,40                              |
| 34274     | 34274                  | 0,00                         | 82,43                              |

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 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Excipial® Mandelölsalbe</b>                                  |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30720-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Excipial® Mandelölsalbe

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Excipial® Mandelölsalbe* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

| Substanz                | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Excipial® Mandelölsalbe | 4     | 2     | 27    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Excipial*<sup>®</sup> *Mandelölsalbe* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

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

| Lieferant     | Substanz                        | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|---------------|---------------------------------|--------|-----------|----------|------------|
| Spirig Pharma | Excipial <sup>®</sup> Mandel... | M023   | 30720     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma | Excipial <sup>®</sup> Mandel... | M031   | 31090     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma | Excipial <sup>®</sup> Mandel... | N012   | 31278     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma | Excipial <sup>®</sup> Mandel... | R012   | 31757     | 60       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Excipial*<sup>®</sup> *Mandelölsalbe*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 865 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

| Lieferant     | Substanz                            | Charge | Proben-ID | Spektren |
|---------------|-------------------------------------|--------|-----------|----------|
| Spirig Pharma | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | S021   | 33209     | 40       |
| Spirig Pharma | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | T052   | 33210     | 40       |

- 20 501 Spektren aus insgesamt 438 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 32 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Excipial® Mandelölsalbe*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 27 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                  | Substanz                            | Charge            | Spektren |
|----------------------------|-------------------------------------|-------------------|----------|
| Caelo                      | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | lotno32           | 1        |
| Caelo                      | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 20170829Ma2       | 1        |
| Caelo                      | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 20170829Ma3       | 1        |
| Fiebig                     | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | S051              | 1        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | R043              | 1        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 50498             | 1        |
| Galderma (Spirig Pharma... | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | R043              | 1        |
| Galderma International ... | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | T031              | 1        |
| Galderma/Kehr              | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | T051              | 1        |
| Galderma/Kehr              | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | V031              | 1        |
| Galderma/Now               | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | L0TS021           | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | S012              | 1        |
| Galderma/Phönix            | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | S021              | 1        |
| Galderma-Spirig            | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | V042-20171127Ma12 | 1        |
| Phoenix                    | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | LOTN022           | 2        |
| Spirig                     | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | M032              | 1        |
| Spirig                     | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | L0TM023           | 1        |
| Spirig                     | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | N031              | 1        |
| Spirig                     | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | M023              | 1        |
| Spirig                     | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | R012              | 1        |
| Spirig                     | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | N032              | 1        |
| Spirig                     | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | S032              | 1        |
| Spirig                     | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | S011              | 1        |
| Spirig / Galderma / Anzag  | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | V061              | 1        |
| Spirig / Gehe              | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | LOTN022           | 1        |
| Spirig /Noweda             | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | R012              | 1        |
| Spirig /Noweda             | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | r021              | 1        |
| Spirig Pharma/Nowed        | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | N022              | 1        |
| Spirig/AHD                 | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | N011              | 1        |
| Spirig/Noweda              | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | R043              | 1        |
| Spirig/Sanacorp            | Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | LOTN011           | 1        |

- 5908 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2840 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 180             | 0              | 23 865          |
| Typ B | 0              | 80              | 0              | 20 501          |
| Typ C | 0              | 31              | 1              | 5908            |

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

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9599 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,7687 %) | 96,8750 % (> 87,5000 %)  |

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

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

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

## Nächste chemometrische Nachbarn

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

| Substanz                  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Balm Bio Nature           | 11,96                  | –                              |
| Arganöl                   | 18,08                  | –                              |
| Wachssalbe (stabilisiert) | 43,37                  | –                              |
| Weißes Vaselineöl         | 53,49                  | –                              |

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 31757     | 31757                  | 0,00                         | 23,31                              |
| 30720     | 30720                  | 0,00                         | 31,18                              |
| 31090     | 31090                  | 0,00                         | 24,85                              |
| 31278     | 31278                  | 0,00                         | 26,06                              |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Fenchelöl</b>                                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31140-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Fenchelöl; Oleum foeniculum vulgare var. dulce

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

| Substanz  | Typ A | Typ B | Typ C |
|-----------|-------|-------|-------|
| Fenchelöl | 3     | 2     | 1     |

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz  | Charge                 | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|------------------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Fenchelöl | L16813D-111973BAG90451 | 31140     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Fenchelöl | L35513DN-119762        | 31693     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Fenchelöl | 1806-125039            | 32795     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fenchelöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 905 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

| Lieferant | Substanz  | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------|-------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Fenchelöl | 1806-127213 | 32952     | 40       |
| Taoasis   | Fenchelöl | 1861-129086 | 33991     | 40       |



- 20 501 Spektren aus insgesamt 438 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

| Lieferant | Substanz  | Charge    | Spektren |
|-----------|-----------|-----------|----------|
| Taoasis   | Fenchelöl | 2307-5296 | 1        |

- 5939 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2858 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 140             | 0              | 23 905          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 74              | 6              | 20 501          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 1               | 0              | 5939            |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9600 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 92,5000 % (> 88,7500 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8359 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

## Nächste chemometrische Nachbarn

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

| Substanz               | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Anisöl Bio             | 15,74                  | –                              |
| Thuja (etherisches Öl) | 81,30                  | –                              |

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31693     | 31693              | 0,00                      | 85,47                           |
| 31140     | 31140              | 0,00                      | 87,77                           |
| 32795     | 32795              | 0,00                      | 20,18                           |

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Fenistil® Gel</b>                                            |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31045-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Fenistil® Gel

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fenistil® Gel* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

| Substanz      | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------|-------|-------|-------|
| Fenistil® Gel | 3     | 2     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Fenistil<sup>®</sup> Gel* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz                  | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------------|---------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Fenistil <sup>®</sup> Gel | U02364A | 33638     | 40       | entfällt   |
| Novartis  | Fenistil <sup>®</sup> Gel | N00927A | 31045     | 40       | entfällt   |
| Novartis  | Fenistil <sup>®</sup> Gel | R02021A | 31767     | 60       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fenistil<sup>®</sup> Gel*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 905 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

| Lieferant | Substanz                  | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------------------|---------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Fenistil <sup>®</sup> Gel | T02415A | 32787     | 40       |
| Euro OTC  | Fenistil <sup>®</sup> Gel | T02416A | 32825     | 40       |

- 20 501 Spektren aus insgesamt 438 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fenistil® Gel*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5940 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2859 Chargen von 144 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 140             | 0              | 23 905          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 20 501          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 5940            |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9600 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7926 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

## Nächste chemometrische Nachbarn

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

| Substanz                                          | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5             | 16,03                  | —                              |
| Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezepturgrundlage | 21,38                  | —                              |
| SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma          | 22,36                  | —                              |
| Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber                | 23,34                  | —                              |
| Aloe Vera-Gel 10-fach konz.                       | 26,33                  | —                              |
| Bepanthen <sup>®</sup> Lösung                     | 27,35                  | —                              |
| Retterspitz äußerlich                             | 27,82                  | —                              |
| SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei            | 30,03                  | —                              |
| Wasser                                            | 32,02                  | —                              |
| Wofacutan Waschlotion                             | 34,19                  | —                              |
| Aloe Vera-Gel 1:1 (konserviert)                   | 34,70                  | —                              |
| Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio                | 35,42                  | —                              |
| Dimeticon-Salbe 10% SR                            | 37,16                  | —                              |
| Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme         | 50,36                  | —                              |

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31045     | 31045              | 0,00                      | 19,17                           |
| 31767     | 31767              | 0,00                      | 21,87                           |
| 33638     | 33638              | 0,00                      | 21,64                           |

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Fettsalben</b>                                               |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30881-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Fettsalben; Asche Basis<sup>®</sup> Fettsalbe; Majoransalbe; Neribas<sup>®</sup> Fettsalbe; Pappelsalbe; Protegin<sup>®</sup> XN; Unguentum majoranae; Unguentum Populi

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

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

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

| Substanz                           | Typ A | Typ B | Typ C |
|------------------------------------|-------|-------|-------|
| Asche Basis <sup>®</sup> Fettsalbe | 3     | 0     | 8     |
| Majoransalbe                       | 3     | 7     | 81    |
| Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe     | 3     | 2     | 6     |
| Pappelsalbe                        | 4     | 5     | 1     |
| Protegin <sup>®</sup> XN           | 3     | 1     | 70    |



## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

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

| Lieferant     | Substanz                        | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|---------------|---------------------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Chiesi        | Asche Basis <sup>®</sup> Fet... | 23014A   | 31013     | 40       | entfällt   |
| Chiesi        | Asche Basis <sup>®</sup> Fet... | 41017A   | 31858     | 60       | entfällt   |
| Chiesi        | Asche Basis <sup>®</sup> Fet... | 53021A   | 33634     | 40       | entfällt   |
| Caelo         | Majoransalbe                    | 12123001 | 30881     | 40       | entfällt   |
| Caelo         | Majoransalbe                    | 14089901 | 31443     | 40       | entfällt   |
| Henry Lamotte | Majoransalbe                    | 5322500  | 30926     | 40       | entfällt   |
| Jenapharm     | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe  | 32032C   | 31489     | 40       | entfällt   |
| Jenapharm     | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe  | YY00K7C  | 31872     | 60       | entfällt   |
| Jenapharm     | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe  | YY01TF2  | 33986     | 40       | entfällt   |
| Caelo         | Pappelsalbe                     | 161175   | 32473     | 40       | 20160607*  |
| Caelo         | Pappelsalbe                     | 170572   | 33130     | 40       | 20170307*  |
| Caelo         | Pappelsalbe                     | 170573   | 33131     | 40       | 20170308*  |
| Caelo         | Pappelsalbe                     | 191253   | 34783     | 40       | 20190529*  |
| Caelo         | Protegin <sup>®</sup> XN        | 13081901 | 31112     | 40       | entfällt   |
| Caelo         | Protegin <sup>®</sup> XN        | 13344402 | 31475     | 40       | entfällt   |
| Caelo         | Protegin <sup>®</sup> XN        | 17258703 | 33921     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 680 Spektren von 16 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fettsalben*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 16 verschiedenen Chargen.
- 23 365 Spektren aus insgesamt 476 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren

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



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

- 720 Spektren von 17 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fettsalben*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                           | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------------------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Majoransalbe                       | 153533           | 31990     | 60       |
| Caelo     | Majoransalbe                       | 153540           | 31991     | 60       |
| Caelo     | Majoransalbe                       | 160687           | 32516     | 40       |
| Caelo     | Majoransalbe                       | 162575           | 32872     | 40       |
| Caelo     | Majoransalbe                       | 162576           | 32873     | 40       |
| Caelo     | Majoransalbe                       | 181900           | 34259     | 40       |
| Fagron    | Majoransalbe                       | 18L18-T07-062832 | 34418     | 40       |
| Jenapharm | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe     | YY011K0          | 32764     | 40       |
| Jenapharm | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe     | YY019KR          | 33290     | 40       |
| Caelo     | Pappelsalbe                        | 170534           | 33162     | 40       |
| Caelo     | Pappelsalbe                        | 170574           | 33163     | 40       |
| Caelo     | Pappelsalbe                        | 180826           | 34186     | 40       |
| Caelo     | Pappelsalbe                        | 180828           | 34187     | 40       |
| Caelo     | Pappelsalbe                        | 181888           | 34256     | 40       |
| Caelo     | Protegin <sup>®</sup> XN           | 161645           | 32340     | 40       |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Fettsalbe | 53021A           | 32716     | 40       |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Fettsalbe | 53021A           | 32925     | 40       |

- 19861 Spektren aus insgesamt 424 Chargen von 199 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 493 Spektren von 169 *Apo-Ident*-Kunden aus 178 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fettsalben*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 165 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz                           | Charge | Spektren |
|-----------|------------------------------------|--------|----------|
| Caelo     | Asche Basis <sup>®</sup> Fettsalbe | 73025A | 2        |
| Chiese    | Asche Basis <sup>®</sup> Fettsalbe | 33016A | 1        |
| Chiese    | Asche Basis <sup>®</sup> Fettsalbe | 63023A | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Fettsalbe | 51020A | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Fettsalbe | 63023A | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant       | Substanz                           | Charge           | Spektren |
|-----------------|------------------------------------|------------------|----------|
| Chiesi          | Asche Basis <sup>®</sup> Fettsalbe | 81026A           | 1        |
| Chiesi          | Asche Basis <sup>®</sup> Fettsalbe | 82027A           | 1        |
| Chiesi          | Asche Basis <sup>®</sup> Fettsalbe | 84028A           | 1        |
| CHiesi          | Asche Basis <sup>®</sup> Fettsalbe | 41018A           | 3        |
| Chiesi/Gehe     | Asche Basis <sup>®</sup> Fettsalbe | 51020A           | 1        |
| Chiesi/Gehe     | Asche Basis <sup>®</sup> Fettsalbe | 41017A           | 1        |
| Lamotte/ Noweda | Majoransalbe                       | 5322500          | 1        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 10111402         | 1        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 11274603         | 2        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 11327501         | 2        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 11061201         | 1        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 12081002         | 5        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 15101205         | 1        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 12018001         | 4        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 12018101         | 3        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 7121203          | 1        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 20290312-1       | 1        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 5322500          | 1        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 8031304          | 1        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 13051304         | 1        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 13028401         | 9        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 2011405          | 1        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 13382902         | 1        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 140020101        | 1        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 14090002         | 10       |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 2021506          | 1        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 15354001         | 5        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 27031505         | 1        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 312115354001     | 1        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 16068602         | 3        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 16257602         | 3        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 16257502         | 1        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 17071101         | 4        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 17302401         | 5        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 19033001         | 5        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 13307102         | 6        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 13382903         | 2        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 14332202         | 1        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 15392402         | 2        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 15038401         | 2        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 66(18050902)     | 1        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 66(18190001)     | 1        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 18190102         | 2        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 13028302         | 3        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 1225402          | 1        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 15038501         | 3        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 65(17070901)     | 1        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 15038303         | 1        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 13095401         | 5        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 16068701         | 2        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 17070901         | 8        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 13383001         | 1        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 19033102         | 2        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 13e10-t04-003550 | 1        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 17071001         | 1        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 12295402         | 6        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 14332101         | 9        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 16068901         | 5        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 17302402         | 1        |
| Caelo           | Majoransalbe                       | 14002101         | 15       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                    | Substanz                       | Charge           | Spektren |
|------------------------------|--------------------------------|------------------|----------|
| Caelo                        | Majoransalbe                   | 16068801         | 3        |
| Caelo                        | Majoransalbe                   | 16K07-T20-038496 | 1        |
| Caelo                        | Majoransalbe                   | 18050901         | 2        |
| Caelo                        | Majoransalbe                   | 18190101         | 3        |
| Caelo                        | Majoransalbe                   | 18190001         | 5        |
| Caelo                        | Majoransalbe                   | 1513E-02536      | 1        |
| Caecolo                      | Majoransalbe                   | 14090002         | 1        |
| Caecolo                      | Majoransalbe                   | 1539402          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH         | Majoransalbe                   | 19033001         | 1        |
| Cealo                        | Majoransalbe                   | 13028401         | 2        |
| Fagron                       | Majoransalbe                   | 12d24-t01        | 1        |
| Fagron                       | Majoransalbe                   | 12081002         | 1        |
| Fagron                       | Majoransalbe                   | 12D24-T02        | 1        |
| Fagron                       | Majoransalbe                   | 13A16-To4-000208 | 1        |
| Fagron                       | Majoransalbe                   | 13a16-0001       | 1        |
| Fagron                       | Majoransalbe                   | 13F27-T03-004962 | 3        |
| Fagron                       | Majoransalbe                   | 13F27-To3-004962 | 1        |
| Fagron                       | Majoransalbe                   | 17B03-T02-041256 | 1        |
| Fagron                       | Majoransalbe                   | 17E22-T09-044517 | 1        |
| Fagron                       | Majoransalbe                   | 15K10-T10-027644 | 1        |
| Fagron                       | Majoransalbe                   | 14090002         | 1        |
| Fagron                       | Majoransalbe                   | 16E02-T02-032846 | 1        |
| Fagron                       | Majoransalbe                   | 16K07-T20-038496 | 3        |
| Fagron                       | Majoransalbe                   | 13A16-T02        | 1        |
| Fagron                       | Majoransalbe                   | 12D24-T01        | 2        |
| Fagron                       | Majoransalbe                   | 13A16-T04-000208 | 1        |
| Fagron                       | Majoransalbe                   | 14A07-T06-009085 | 3        |
| Fagron                       | Majoransalbe                   | 14A07-T05-009082 | 2        |
| Fagron                       | Majoransalbe                   | 14A07-T04-009079 | 3        |
| Gehe                         | Majoransalbe                   | 13307102         | 1        |
| Gehe                         | Majoransalbe                   | 14090002         | 1        |
| Gehe                         | Majoransalbe                   | 19033001         | 1        |
| Caelo                        | Majoransalbe                   | 12123101         | 2        |
| Caelo                        | Majoransalbe                   | 13028301         | 2        |
| Caelo                        | Majoransalbe                   | 13382901         | 1        |
| Henry Lamotte                | Majoransalbe                   | 5563400          | 1        |
| Henry Lamotte GmbH/Hold. . . | Majoransalbe                   | 5067400          | 1        |
| Henry Lamotte Oils           | Majoransalbe                   | 5067400          | 1        |
| Henry Lamotte Oils GmbH      | Majoransalbe                   | 5322500          | 1        |
| Henry Lamotte Oils GmbH      | Majoransalbe                   | 5563400          | 1        |
| Henry Lamotte Oils GmbH. . . | Majoransalbe                   | 5067400          | 1        |
| Henry Lamotte Oils GmbH. . . | Majoransalbe                   | 5322500          | 1        |
| Jenne                        | Majoransalbe                   | 13028302         | 2        |
| Kehr                         | Majoransalbe                   | 17071101         | 1        |
| Lamotte / Gehe               | Majoransalbe                   | 5322500          | 1        |
| Lamotte/Alliance             | Majoransalbe                   | 5563400          | 3        |
| Lamotte/Sanacorp             | Majoransalbe                   | 5563400          | 1        |
| Noweda                       | Majoransalbe                   | 5322500          | 1        |
| Caelo                        | Majoransalbe                   | 15353303         | 1        |
| Phoenix                      | Majoransalbe                   | 13028401         | 1        |
| Phönix                       | Majoransalbe                   | 12018001         | 1        |
| Phönix 10.12.12              | Majoransalbe                   | 12D24-T02        | 1        |
| Sanacorp                     | Majoransalbe                   | 12081002         | 1        |
| Sanacorp                     | Majoransalbe                   | 12295402         | 1        |
| Sanacorp                     | Majoransalbe                   | 13095401         | 1        |
| Sanacorp                     | Majoransalbe                   | 16257502         | 2        |
| Sanacorp, 21.03.17, 5,73EUR  | Majoransalbe                   | 16068602         | 1        |
| Spangropharm                 | Majoransalbe                   | 4961000          | 1        |
| VDL                          | Majoransalbe                   | 14090002         | 1        |
| / AHD                        | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY016LP          | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                       | Charge   | Spektren |
|----------------------------|--------------------------------|----------|----------|
| BAYER/Phönix WE:26.04.1... | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY011K0  | 1        |
| Caelo                      | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | yy00k7C  | 1        |
| GP Grenzach Produktions... | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY00K7C  | 1        |
| Hedinger/Sanacorp          | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY01TF2  | 2        |
| Jenapharm / Fiebig         | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY01TF2  | 1        |
| Jenapharm/AHCA             | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY0282F  | 2        |
| Jenapharm/AHCA             | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY02L7L  | 2        |
| Jenapharm/Ahd              | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YYo11Ko  | 1        |
| Jenapharm/Anzag            | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY0282F  | 1        |
| Jenapharm/Phönix           | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY00K7C  | 1        |
| Jenapharm/Phönix           | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY0282F  | 1        |
| Phoenix                    | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY00K7C  | 1        |
| Phoenix WE 24.04.17 -7,... | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY019KR  | 1        |
| PhönixWE:18.01.2017 E...   | Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | YY016LP  | 1        |
| Jenne                      | Pappelsalbe                    | 17057404 | 1        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 11196702 | 2        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 3091208  | 1        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 11022403 | 1        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 12229201 | 5        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 8031305  | 1        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 12229211 | 5        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 12229210 | 1        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 25061301 | 1        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 12229209 | 1        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 13081903 | 1        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 13081908 | 1        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 6012014A | 1        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 20011402 | 1        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 13081904 | 2        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 13081907 | 3        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 14220204 | 3        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 14341301 | 3        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 26031509 | 1        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 14220208 | 4        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 14220206 | 2        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 15252703 | 5        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 15252702 | 1        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 16026703 | 3        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 16026707 | 5        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 16026706 | 1        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 16164505 | 3        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 16164503 | 2        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 17256702 | 1        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 17258707 | 2        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 18059501 | 6        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 18059512 | 2        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 19109001 | 2        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 19109002 | 1        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 11196805 | 1        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 16026704 | 3        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 13081902 | 2        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 14220209 | 3        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 16026702 | 4        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 13081906 | 6        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 14220203 | 2        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 16026709 | 1        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 16164501 | 1        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 16164504 | 1        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 14341302 | 1        |
| Caelo                      | Protegin <sup>®</sup> XN       | 11196801 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz                 | Charge      | Spektren |
|-----------------------|--------------------------|-------------|----------|
| Caelo                 | Protegin <sup>®</sup> XN | 13344401    | 5        |
| Caelo                 | Protegin <sup>®</sup> XN | 16164506    | 2        |
| Caelo                 | Protegin <sup>®</sup> XN | 17258705    | 1        |
| Caelo                 | Protegin <sup>®</sup> XN | 17258708    | 1        |
| Fagron                | Protegin <sup>®</sup> XN | 18059501    | 1        |
| Caelo                 | Protegin <sup>®</sup> XN | 14220202    | 5        |
| Caelo                 | Protegin <sup>®</sup> XN | 16026701    | 6        |
| Caelo                 | Protegin <sup>®</sup> XN | 1805907     | 1        |
| Caelo                 | Protegin <sup>®</sup> XN | 18059505    | 1        |
| Caelo                 | Protegin <sup>®</sup> XN | 19110201    | 5        |
| Caelo                 | Protegin <sup>®</sup> XN | 18059502    | 7        |
| Caelo                 | Protegin <sup>®</sup> XN | 18059503    | 2        |
| Caelo                 | Protegin <sup>®</sup> XN | 19109003    | 2        |
| Caelo                 | Protegin <sup>®</sup> XN | 19110202    | 1        |
| Caelo                 | Protegin <sup>®</sup> XN | 18059507    | 2        |
| Caelo                 | Protegin <sup>®</sup> XN | 13081905    | 11       |
| Caelo                 | Protegin <sup>®</sup> XN | 14220201    | 1        |
| Caelo                 | Protegin <sup>®</sup> XN | 1805901     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Protegin <sup>®</sup> XN | 18059511    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Protegin <sup>®</sup> XN | 19109001    | 1        |
| Fagron                | Protegin <sup>®</sup> XN | 18059507    | 1        |
| Gehe                  | Protegin <sup>®</sup> XN | 12229201    | 1        |
| Gehe                  | Protegin <sup>®</sup> XN | 12229211    | 1        |
| Gehe                  | Protegin <sup>®</sup> XN | 16026701    | 2        |
| GEHE                  | Protegin <sup>®</sup> XN | 18059507    | 1        |
| Hedinger/Phönix       | Protegin <sup>®</sup> XN | 18059501    | 1        |
| Ichthyol-Gesellschaft | Protegin <sup>®</sup> XN | 17258703    | 1        |
| Kehr                  | Protegin <sup>®</sup> XN | 1805607     | 1        |
| Caelo                 | Protegin <sup>®</sup> XN | 16164502    | 2        |
| Klenk                 | Protegin <sup>®</sup> XN | 18059502    | 1        |
| Phönix                | Protegin <sup>®</sup> XN | 11196706    | 1        |
| Phönix                | Protegin <sup>®</sup> XN | 13081901    | 3        |
| PHÖNIX                | Protegin <sup>®</sup> XN | 18059501    | 1        |
| Phönix 12.03.2013     | Protegin <sup>®</sup> XN | 12229205    | 1        |
| Phönix, 07.11.13      | Protegin <sup>®</sup> XN | 12229210    | 1        |
| Caelo                 | Protegin <sup>®</sup> XN | 14220205    | 6        |
| Caelo                 | Majoransalbe             | 12123001    | 7        |
| Caelo                 | Majoransalbe             | 14089901    | 8        |
|                       | Protegin <sup>®</sup> XN | 2711E-03598 | 1        |
| Caelo                 | Protegin <sup>®</sup> XN | 13344402    | 11       |
| Caelo                 | Protegin <sup>®</sup> XN | 13081901    | 4        |
| Caelo                 | Protegin <sup>®</sup> XN | 17258703    | 2        |
| Euro OTC              | Protegin <sup>®</sup> XN |             | 1        |

- 5447 Spektren von 510 *Apo-Ident*-Kunden aus 2681 Chargen von 139 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 680             | 0              | 23 365          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 720             | 0              | 19 821          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 477             | 16             | 5447            |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9597 %) | 100,0000 % (> 99,1176 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 100,0000 % (> 99,1667 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7667 %) | 96,7546 % (> 96,1460 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Fettsalben* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz                  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Weißes Vaselineöl         | 21,17                  | —                              |
| Wachssalbe (stabilisiert) | 28,45                  | —                              |
| Lygal® Kopfsalbe N 3%     | 31,63                  | —                              |
| Salicyl-Vaseline 10%      | 59,02                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Fettsalben* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 32473     | 32473                  | 0,00                         | 31,09                              |
| 33130     | 33130                  | 0,00                         | 30,80                              |
| 33131     | 33131                  | 0,00                         | 32,57                              |
| 31112     | 31112                  | 0,00                         | 38,39                              |
| 31475     | 31475                  | 0,00                         | 39,69                              |
| 33921     | 33921                  | 0,00                         | 38,28                              |
| 30881     | 30881                  | 0,00                         | 33,67                              |
| 30926     | 30926                  | 0,00                         | 39,86                              |
| 31443     | 31443                  | 0,00                         | 36,54                              |
| 31013     | 31013                  | 0,00                         | 37,18                              |
| 31858     | 31858                  | 0,00                         | 45,72                              |
| 33634     | 33634                  | 0,00                         | 42,91                              |
| 34783     | 34783                  | 0,00                         | 39,02                              |
| 31489     | 31489                  | 0,00                         | 44,28                              |
| 31872     | 31872                  | 0,00                         | 48,41                              |
| 33986     | 33986                  | 0,00                         | 43,26                              |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl**  
Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)**  
Berichtsdatum **05.05.2020**  
Berichtsnummer **31032-2020-05-05**  
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**  
**Weißeritzstraße 3**  
**01067 Dresden**  
**Germany**

### Relevante Substanznamen

Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl; Fichtennadeln, sibirisch (etherisches Öl); Fichtennadelöl; Kiefernadelöl; Oleum abies alba; Oleum boswellia serrata; Oleum olibanum; Oleum pini sibiricum; Oleum pini silvestris; Piceae aetheroleum; Weihrauchöl; Weißtannenöl

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz       | Typ A | Typ B | Typ C |
|----------------|-------|-------|-------|
| Fichtennadelöl | 3     | 4     | 17    |
| Kiefernadelöl  | 2     | 3     | 2     |
| Weihrauchöl    | 4     | 4     | 2     |
| Weißtannenöl   | 4     | 1     | 2     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Fichtennadelöl* / *Kiefernadelöl* / *Weihrauchöl* / *Weißtannenöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Fichtennadelöl* / *Kiefernadelöl* / *Weihrauchöl* / *Weißtannenöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz       | Charge         | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------------|----------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Fichtennadelöl | 1507-122520    | 31819     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Fichtennadelöl | 1719-124011    | 32066     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Fichtennadelöl | 10213-149      | 33726     | 40       | entfällt   |
| Primavera | Kiefernadelöl  | 00664E26       | 34177     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Kiefernadelöl  | 1790-129074    | 33815     | 30       | entfällt   |
| Taoasis   | Weihrauchöl    | 15181-119714   | 31633     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Weihrauchöl    | 1509-125625    | 33052     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Weihrauchöl    | 4314-129238    | 33646     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Weihrauchöl    | 1500910-128786 | 33650     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Weihrauchöl    | 1500910-128786 | 33652     | 40       | entfällt   |
| Primavera | Weißtannenöl   | 00287M26       | 34391     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Weißtannenöl   | 120830-111781  | 31032     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Weißtannenöl   | 211-114751     | 31255     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Weißtannenöl   | 01A0B15-121623 | 31754     | 60       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 630 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fichtennadelöl* / *Kiefernadelöl* / *Weihrauchöl* / *Weißtannenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 13 verschiedenen Chargen.
- 23 415 Spektren aus insgesamt 479 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 550 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fichtennadelöl* / *Kiefernadelöl* / *Weihrauchöl* / *Weißtannenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz       | Charge               | Proben-ID          | Spektren |
|-----------|----------------|----------------------|--------------------|----------|
| Caelo     | Fichtennadelöl | 11220801             | 30613              | 40       |
| Taoasis   | Fichtennadelöl | 29828-103169BAG90451 | 30672              | 40       |
| Taoasis   | Fichtennadelöl | 1769-124969          | 32479              | 40       |
| Taoasis   | Fichtennadelöl | 11647-2942           | 34112              | 40       |
| Primavera | Kiefernadelöl  | 00398J26             | 34292              | 40       |
| Primavera | Kiefernadelöl  | 00028A27             | 34378              | 40       |
| Taoasis   | Kiefernadelöl  | 1790-125357BAG90451  | 33829              | 40       |
| Primavera | Weihrauchöl    | 00446M26             | 34400              | 40       |
| Taoasis   | Weihrauchöl    | 3.26550              | 30843              | 40       |
| Taoasis   | Weihrauchöl    | 1509-122197          | 31820              | 60       |
| Taoasis   | Weihrauchöl    | 2124-2905            | 34277              | 40       |
| Taoasis   | Weißtannenöl   | 01A0B16-125623       | 33026              | 40       |
| Taoasis   | Kiefernadelöl  | 1790-129074          | 33815 <sup>†</sup> | 10       |
| Taoasis   | Weißtannenöl   | 01A0B16-125623       | 33027              | 40       |

- 20 031 Spektren aus insgesamt 427 Chargen von 200 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 32 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 24 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fichtennadelöl* / *Kiefernadelöl* / *Weihrauchöl* / *Weißtannenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 23 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz       | Charge        | Spektren |
|-----------|----------------|---------------|----------|
| Caelo     | Fichtennadelöl | 10185604      | 1        |
| Caelo     | Fichtennadelöl | 11324401      | 4        |
| Caelo     | Fichtennadelöl | 13152001      | 2        |
| Primavera | Fichtennadelöl | 1670814       | 1        |
| Taoasis   | Fichtennadelöl | 29828-107964  | 1        |
| Taoasis   | Fichtennadelöl | 534474-111585 | 1        |
| Taoasis   | Fichtennadelöl | 531766-109893 | 1        |
| Taoasis   | Fichtennadelöl | 534374-22869  | 1        |
| Taoasis   | Fichtennadelöl | 442-113922    | 1        |
| Taoasis   | Fichtennadelöl | 1769-124969   | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz       | Charge        | Spektren |
|-----------------------|----------------|---------------|----------|
| Taoasis               | Fichtennadelöl | 1769-124949   | 1        |
| Taoasis               | Fichtennadelöl | 1769-127000   | 2        |
| Taoasis               | Fichtennadelöl | 11647-1921    | 3        |
| Taoasis               | Fichtennadelöl | 114780-6023   | 1        |
| Taoasis/Sanacorp      | Fichtennadelöl | 534474-111869 | 1        |
| Taoasis/Sanacorp      | Fichtennadelöl | 534474-113171 | 1        |
| Taoasis/Sanacorp      | Fichtennadelöl | 11647-2942    | 1        |
| Taoasis               | Kiefernadelöl  | 1940-5617     | 1        |
| Taoasis               | Kiefernadelöl  | 1940-6527     | 1        |
| Apoth.Bauer&Co/Noweda | Weihrauchöl    | 3175391505    | 1        |
| Taoasis               | Weihrauchöl    | 549702-112299 | 1        |
| Taoasis               | Weißtannenöl   | 212-120342    | 1        |
| Taoasis               | Weißtannenöl   | 30447-125444  | 1        |
| Apoth.Bauer&Co/Noweda | Weihrauchöl    |               | 1        |

- 5908 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2835 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Fichtennadelöl* / *Kiefernadelöl* / *Weihrauchöl* / *Weißtannenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fichtennadelöl* / *Kiefernadelöl* / *Weihrauchöl* / *Weißtannenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 630             | 0              | 23 415          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 404             | 146            | 20 031          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 17              | 15             | 5908            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Fichtennadelöl* / *Kiefernadelöl* / *Weihrauchöl* / *Weißtannenöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9597 %) | 100,0000 % (> 99,0476 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9440 %) | 73,4545 % (> 72,9091 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7687 %) | 53,1250 % (> 43,7500 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Fichtennadelöl* / *Kiefernadelöl* / *Weihrauchöl* / *Weißtannenöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz          | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------|------------------------|--------------------------------|
| Zirbelkieferöl    | 12,32                  | —                              |
| Spearmintöl       | 20,57                  | —                              |
| Latschenkiefernöl | 26,62                  | —                              |
| Angelikawurzelöl  | 26,98                  | —                              |
| Cistrosenöl       | 29,59                  | —                              |
| Ingweröl          | 29,80                  | —                              |
| Ysopöl            | 32,55                  | —                              |
| Citronenöl        | 33,77                  | —                              |
| Majoranöl         | 34,50                  | —                              |
| Wacholderbeeröl   | 38,89                  | —                              |
| Zypressenöl       | 40,36                  | —                              |
| Myrtenöl          | 40,76                  | —                              |
| Limettenöl        | 41,58                  | —                              |
| Kreuzkümmelöl     | 49,05                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Fichtennadelöl* / *Kiefernadelöl* / *Weihrauchöl* / *Weißtannenöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 32066     | 32066              | 0,00                      | 19,45                           |
| 33052     | 33052              | 0,00                      | 33,89                           |
| 31819     | 31819              | 0,00                      | 16,87                           |
| 34391     | 34391              | 0,00                      | 41,58                           |
| 33815     | 33815              | 0,00                      | 15,80                           |
| 33726     | 33726              | 0,00                      | 12,32                           |
| 31032     | 31032              | 0,00                      | 32,55                           |
| 31255     | 31255              | 0,00                      | 36,03                           |
| 31633     | 31633              | 0,00                      | 74,40                           |
| 33650     | 33650              | 0,00                      | 86,14                           |
| 33652     | 33652              | 0,00                      | 84,13                           |
| 34177     | 34177              | 0,00                      | 19,63                           |
| 31754     | 31754              | 0,00                      | 21,84                           |
| 33646     | 33646              | 0,00                      | 13,80                           |

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 Labor-

prüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl**  
Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)**  
Berichtsdatum **05.05.2020**  
Berichtsnummer **30960-2020-05-05**  
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**  
**Weißeritzstraße 3**  
**01067 Dresden**  
**Germany**

## Relevante Substanznamen

Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl; Blutorangenöl; Citrus sinensis oleum; Grapefruitöl Bio; Oleum citrus paradisi; Oleum citrus sinensis; Orangenöl

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz         | Typ A | Typ B | Typ C |
|------------------|-------|-------|-------|
| Blutorangenöl    | 2     | 3     | 1     |
| Grapefruitöl Bio | 3     | 3     | 11    |
| Orangenöl        | 3     | 6     | 18    |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant        | Substanz         | Charge                | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|------------------|------------------|-----------------------|-----------|----------|------------|
| Primavera        | Blutorangenöl    | 00413G25              | 33761     | 40       | entfällt   |
| Taoasis          | Blutorangenöl    | 494J09                | 33759     | 40       | entfällt   |
| Apotheker Bau... | Grapefruitöl Bio | 7.99615.16.02         | 31853     | 60       | entfällt   |
| Taoasis          | Grapefruitöl Bio | 31564-119383          | 31634     | 120      | entfällt   |
| Taoasis          | Grapefruitöl Bio | 38755-122181          | 31781     | 60       | entfällt   |
| Primavera        | Orangenöl        | 00112K25              | 33805     | 40       | entfällt   |
| Taoasis          | Orangenöl        | 121109-110685BAG90451 | 30960     | 40       | entfällt   |
| Taoasis          | Orangenöl        | 33732-12088           | 31679     | 60       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 460 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 23 585 Spektren aus insgesamt 484 Chargen von 157 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 471 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.



| Lieferant             | Substanz         | Charge               | Proben-ID | Spektren |
|-----------------------|------------------|----------------------|-----------|----------|
| Primavera             | Blutorangenöl    | 00318C26             | 34175     | 40       |
| Primavera             | Blutorangenöl    | 00111H26             | 34296     | 31       |
| Primavera             | Blutorangenöl    | 00013A27             | 34376     | 40       |
| Apotheker Bauer & Cie | Grapefruitöl Bio | 7.68413.17.012018-03 | 33019     | 40       |
| Primavera             | Grapefruitöl Bio | 00553M26             | 34385     | 40       |
| Taoasis               | Grapefruitöl Bio | 44040A-124468        | 32979     | 40       |
| Primavera             | Orangenöl        | 00149A29             | 33956     | 40       |
| Primavera             | Orangenöl        | 00058G26             | 34180     | 40       |
| Primavera             | Orangenöl        | 00729L26             | 34392     | 40       |
| Taoasis               | Orangenöl        | 43829C-124974        | 32790     | 40       |
| Taoasis               | Orangenöl        | 44583A-126780        | 32902     | 40       |
| Taoasis               | Orangenöl        | 011855A-1538         | 34105     | 40       |

- 20110 Spektren aus insgesamt 428 Chargen von 201 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 31 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Grapefruitöl Bio* / *Orangenöl* / *Blutorangenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 30 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant        | Substanz         | Charge          | Spektren |
|------------------|------------------|-----------------|----------|
| Taoasis          | Blutorangenöl    | 1AR18M-3519     | 1        |
| Taoasis          | Grapefruitöl Bio | 31564-120540    | 1        |
| Taoasis          | Grapefruitöl Bio | 40038-123110    | 1        |
| Taoasis          | Grapefruitöl Bio | 44040A-124468   | 1        |
| Taoasis          | Grapefruitöl Bio | 44040A-127409   | 1        |
| Taoasis          | Grapefruitöl Bio | 44040A-124467   | 1        |
| Taoasis          | Grapefruitöl Bio | 46701-128853    | 1        |
| Taoasis          | Grapefruitöl Bio | 47037-1144      | 2        |
| Taoasis          | Grapefruitöl Bio | 47037-1602      | 1        |
| Taoasis          | Grapefruitöl Bio | 47037-958       | 1        |
| Taoasis          | Grapefruitöl Bio | AR18-12022-6352 | 1        |
| Taoasis          | Grapefruitöl Bio | 48566-1955      | 1        |
| BerglandSanacorp | Orangenöl        | K602772         | 1        |
| Bombastus        | Orangenöl        | 298756          | 1        |
| Bombastus        | Orangenöl        | 302428          | 1        |
| Taoasis          | Orangenöl        | 140129-116983   | 1        |
| Taoasis          | Orangenöl        | 140129-118790   | 1        |
| Taoasis          | Orangenöl        | 140129-118141   | 1        |
| Taoasis          | Orangenöl        | 140129-118420   | 1        |
| Taoasis          | Orangenöl        | 42861A-122532   | 1        |
| Taoasis          | Orangenöl        | 42861A-121691   | 1        |
| Taoasis          | Orangenöl        | 122650-123643   | 1        |
| Taoasis          | Orangenöl        | 43829C-125351   | 1        |
| Taoasis          | Orangenöl        | 43829C-124155   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz  | Charge        | Spektren |
|-----------|-----------|---------------|----------|
| Taoasis   | Orangenöl | 44583A-128241 | 1        |
| Taoasis   | Orangenöl | 45451A-1178   | 1        |
| Taoasis   | Orangenöl | 45451A-128935 | 1        |
| Taoasis   | Orangenöl | 45441A-1035   | 1        |
| Taoasis   | Orangenöl | 6193          | 1        |
| Taoasis   | Orangenöl | 11855A-3824   | 1        |

- 5909 Spektren von 534 *Apo-Ident*-Kunden aus 2829 Chargen von 141 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 460             | 0              | 23 585          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 471             | 0              | 20 110          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 31              | 0              | 5909            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9597 %) | 100,0000 % (> 98,6957 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9440 %) | 100,0000 % (> 98,7261 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7688 %) | 100,0000 % (> 80,6452 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Citronenöl         | 16,85                  | —                              |
| Mandarinenöl, grün | 43,86                  | —                              |
| Limettenöl         | 57,83                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Grapefruitöl Bio* / *Orangenöl* / *Blutorangenöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31634     | 31634              | 0,00                      | 41,52                           |
| 31781     | 31781              | 0,00                      | 46,05                           |
| 31853     | 31853              | 0,00                      | 36,24                           |
| 33759     | 33759              | 0,00                      | 43,75                           |
| 33761     | 33761              | 0,00                      | 43,13                           |
| 30960     | 30960              | 0,00                      | 43,30                           |
| 31679     | 31679              | 0,00                      | 45,29                           |
| 33805     | 33805              | 0,00                      | 44,21                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Himbeer-Aroma**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 05.05.2020  
Berichtsnummer 30562-2020-05-05  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

### Relevante Substanznamen

Himbeer-Aroma

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Himbeer-Aroma* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz      | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------|-------|-------|-------|
| Himbeer-Aroma | 3     | 4     | 48    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Himbeer-Aroma* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Himbeer-Aroma* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz      | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 12246612 | 31171     | 40       | 1402588    |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 14115902 | 31396     | 40       | entfällt   |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 16126605 | 33222     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Himbeer-Aroma*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 925 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Himbeer-Aroma*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz      | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 12054307 | 30611     | 40       |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 15438503 | 33054     | 40       |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 172581   | 33697     | 40       |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 192776   | 34746     | 40       |

- 20 421 Spektren aus insgesamt 436 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 139 Spektren von 78 *Apo-Ident*-Kunden aus 51 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Himbeer-Aroma*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 48 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz      | Charge   | Spektren |
|-----------|---------------|----------|----------|
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 12054311 | 1        |
| Anzag06.  | Himbeer-Aroma | 14376109 | 1        |
| Bombastus | Himbeer-Aroma | 12246608 | 1        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 11303813 | 1        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 12054310 | 1        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 12246608 | 2        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 12054302 | 1        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 12246604 | 1        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 13255502 | 2        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 13255510 | 1        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 14376103 | 2        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 14376115 | 4        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 14376109 | 4        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 15219102 | 3        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 15438503 | 8        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 16126602 | 3        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 16126606 | 2        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 17187202 | 4        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 17187205 | 6        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 17187209 | 2        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 17187212 | 8        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 17258103 | 1        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 17258101 | 4        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 17258106 | 2        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 18074302 | 4        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 18249905 | 1        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 18249907 | 2        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 18074307 | 6        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 17187201 | 1        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 15438501 | 7        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 12246616 | 2        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 16126609 | 3        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 18249912 | 1        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 13255507 | 2        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 19160002 | 1        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 13255514 | 2        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 17258102 | 4        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 17258107 | 3        |
| Caelo     | Himbeer-Aroma | 16126611 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz      | Charge     | Spektren |
|----------------------------|---------------|------------|----------|
| Caelo                      | Himbeer-Aroma | 17187213   | 1        |
| Caelo                      | Himbeer-Aroma | 14115909   | 1        |
| Caelo                      | Himbeer-Aroma | 18074305   | 1        |
| Caelo                      | Himbeer-Aroma | 171872002  | 1        |
| Caelo                      | Himbeer-Aroma | 12246617   | 1        |
| Caelo                      | Himbeer-Aroma | 14115913   | 2        |
| Caelo                      | Himbeer-Aroma | 14115912   | 1        |
| Caecolo                    | Himbeer-Aroma | 14376103   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Himbeer-Aroma | 18249910   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Himbeer-Aroma | 18249907   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Himbeer-Aroma | 18249911   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Himbeer-Aroma | 19160002   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH / ... | Himbeer-Aroma | 18249907   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/ AHD  | Himbeer-Aroma | 19160002   | 1        |
| Caesar/Noweda              | Himbeer-Aroma | 212m-07020 | 1        |
| Fagron                     | Himbeer-Aroma | 18074307   | 1        |
| Gehe                       | Himbeer-Aroma | 19160002   | 1        |
| Kehr                       | Himbeer-Aroma | 16126609   | 1        |
| Kehr                       | Himbeer-Aroma | 17187209   | 1        |
| Noweda                     | Himbeer-Aroma | 14115909   | 1        |
| Phoenix                    | Himbeer-Aroma | 17258106   | 1        |
| Phoenix                    | Himbeer-Aroma | 18249910   | 1        |
| Phönix                     | Himbeer-Aroma | 15438506   | 1        |
| Phönix                     | Himbeer-Aroma | 18249905   | 1        |
| Phönix Gotha               | Himbeer-Aroma | 12246612   | 1        |
| Rondell Apotheke           | Himbeer-Aroma | 15438501   | 1        |
| Caelo                      | Himbeer-Aroma | 12246612   | 1        |
| Caelo                      | Himbeer-Aroma | 16126605   | 5        |
| Caelo                      | Himbeer-Aroma | 14115902   | 1        |

- 5801 Spektren von 521 *Apo-Ident*-Kunden aus 2808 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Himbeer-Aroma* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Himbeer-Aroma* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 120             | 0              | 23 925          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 157             | 3              | 20 421          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 134             | 5              | 5801            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Himbeer-Aroma* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9601 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9441 %) | 98,1250 % (> 96,2500 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7670 %) | 96,4029 % (> 94,2446 %)  |



Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Himbeer-Aroma* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz          | Abstand im<br>Hauptmodell | Abstand im<br>Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Contramarum-Aroma | 59,38                     | –                                 |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Himbeer-Aroma* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 31171     | 31171                  | 0,00                         | 64,24                              |
| 31396     | 31396                  | 0,00                         | 68,42                              |
| 33222     | 33222                  | 0,00                         | 75,92                              |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Hydrophile Salben</b>                                        |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30634-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Hydrophile Salben; Abitima<sup>®</sup> clinic Gesichtscreme; Abitima<sup>®</sup> clinic Körpercreme; Allergika<sup>®</sup> – Basiscreme; Asche Basis<sup>®</sup> Creme; Asche Basis<sup>®</sup> Lotio; Basiscreme Nature; Basiscreme Taoasis; Dermat-test Basis Salbe; Dermatop<sup>®</sup> Basiscreme; DMS<sup>®</sup>-Basiscreme Classic; DMS<sup>®</sup>-Basiscreme High Classic; DMS<sup>®</sup>-Basiscreme High Classic Plus; Eucerinum O/W-Grundlage; Eucerinum W/O-Grundlage; Excipial<sup>®</sup> Hydrocreme; Excipial<sup>®</sup> Lipocreme; Excipial<sup>®</sup> U Lipolotio; Excipial<sup>®</sup> U10 Lipolotio; Fabitop<sup>®</sup> Basis Creme; Hans Karrer Lipocreme MikroSilber; Hans Karrer Lipolotion MikroSilber; Linola<sup>®</sup> Hautmilch; Lipoderm<sup>®</sup> Lotion; Neribas<sup>®</sup> Creme; Neuroderm<sup>®</sup> Pflege Lotio; Neuroderm<sup>®</sup> Pflegecreme

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Salben* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz                                       | Typ A | Typ B | Typ C |
|------------------------------------------------|-------|-------|-------|
| Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme      | 3     | 1     | 21    |
| Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme        | 4     | 3     | 29    |
| Allergika <sup>®</sup> – Basiscreme            | 2     | 1     | 0     |
| Asche Basis <sup>®</sup> Creme                 | 3     | 2     | 202   |
| Asche Basis <sup>®</sup> Lotio                 | 3     | 1     | 42    |
| Basiscreme Taoasis                             | 3     | 1     | 15    |
| Dermatest Basis Salbe                          | 3     | 4     | 8     |
| Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme               | 2     | 2     | 4     |
| DMS <sup>®</sup> -Basiscreme Classic           | 4     | 1     | 8     |
| DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic      | 3     | 2     | 14    |
| DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic Plus | 2     | 1     | 2     |
| Eucerinum O/W-Grundlage                        | 2     | 0     | 11    |
| Eucerinum W/O-Grundlage                        | 3     | 1     | 20    |
| Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme               | 3     | 1     | 77    |
| Excipial <sup>®</sup> Lipocreme                | 5     | 0     | 51    |
| Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio              | 4     | 2     | 134   |
| Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio            | 3     | 2     | 5     |
| Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme               | 3     | 2     | 11    |
| Hans Karrer Lipocreme MikroSilber              | 3     | 2     | 0     |
| Hans Karrer Lipolotion MikroSilber             | 3     | 2     | 3     |
| Linola <sup>®</sup> Hautmilch                  | 3     | 2     | 0     |
| Lipoderm <sup>®</sup> Lotion                   | 3     | 2     | 14    |
| Neribas <sup>®</sup> Creme                     | 1     | 2     | 22    |
| Neuroderm <sup>®</sup> Pflege Lotio            | 3     | 2     | 0     |
| Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme             | 3     | 1     | 23    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Salben* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Salben* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                        | Charge      | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------------------|-------------|-----------|----------|------------|
| Actavis   | Abitima <sup>®</sup> clinic ... | 46820       | 30845     | 40       | entfällt   |
| Actavis   | Abitima <sup>®</sup> clinic ... | 161464      | 33793     | 40       | entfällt   |
| Actavis   | Abitima <sup>®</sup> clinic ... | 170180      | 34360     | 40       | entfällt   |
| Actavis   | Abitima <sup>®</sup> clinic ... | 110712      | 31058     | 40       | entfällt   |
| Actavis   | Abitima <sup>®</sup> clinic ... | 051112      | 31061     | 40       | entfällt   |
| Actavis   | Abitima <sup>®</sup> clinic ... | 070915      | 32997     | 40       | entfällt   |
| Actavis   | Abitima <sup>®</sup> clinic ... | 331017      | 33969     | 40       | entfällt   |
| Allergika | Allergika <sup>®</sup> – Bas... | 11/082022   | 33668     | 40       | entfällt   |
| Allergika | Allergika <sup>®</sup> – Bas... | 10/082022   | 33669     | 40       | entfällt   |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme  | 03117A      | 30713     | 40       | entfällt   |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme  | 22197A      | 30775     | 40       | entfällt   |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme  | 24220A      | 31085     | 40       | entfällt   |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio  | 21042A      | 30828     | 40       | entfällt   |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio  | 24049A      | 31068     | 40       | entfällt   |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio  | 64082A      | 33737     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Basiscreme Taoasis              | 121205-2276 | 31041     | 100      | entfällt   |
| Taoasis   | Basiscreme Taoasis              | 130124-3021 | 31115     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Basiscreme Taoasis              | 141222-4350 | 31578     | 60       | entfällt   |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz                         | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|------------------|----------------------------------|------------|-----------|----------|------------|
| P&M Cosmetics    | Dermatest Basis ...              | 251115     | 31627     | 60       | entfällt   |
| P&M Cosmetics    | Dermatest Basis ...              | 180317     | 31950     | 60       | entfällt   |
| P&M Cosmetics    | Dermatest Basis ...              | 121217     | 33039     | 40       | entfällt   |
| Sanofi aventis   | Dermatop <sup>®</sup> Basisc...  | 3F031A     | 31234     | 40       | entfällt   |
| Sanofi aventis   | Dermatop <sup>®</sup> Basisc...  | 5F056A     | 32177     | 40       | entfällt   |
| Koko             | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme ... | L026G13    | 31307     | 40       | entfällt   |
| Koko             | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme ... | L034H15    | 31869     | 60       | entfällt   |
| Koko             | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme ... | L003H16    | 32916     | 40       | entfällt   |
| Koko             | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme ... | L009K17    | 33968     | 40       | entfällt   |
| Koko             | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme ... | L010K13    | 31236     | 70       | entfällt   |
| Koko             | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme ... | L032A14    | 31308     | 40       | entfällt   |
| Koko             | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme ... | L041K15    | 31870     | 60       | entfällt   |
| Koko             | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme ... | L014L13    | 31309     | 40       | entfällt   |
| Koko             | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme ... | L003L15    | 32178     | 40       | entfällt   |
| Beiersdorf       | Eucerinum O/W-Gr...              | 41830108WA | 31539     | 60       | entfällt   |
| Beiersdorf       | Eucerinum O/W-Gr...              | 64030208WA | 33213     | 40       | entfällt   |
| Beiersdorf       | Eucerinum W/O-Gr...              | 31230108WA | 30993     | 40       | entfällt   |
| Beiersdorf       | Eucerinum W/O-Gr...              | 53430208WA | 32767     | 40       | entfällt   |
| Beiersdorf       | Eucerinum W/O-Gr...              | 83730208WA | 34359     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Excipial <sup>®</sup> Hydroc...  | I013       | 30725     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Excipial <sup>®</sup> Hydroc...  | N013       | 31089     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Excipial <sup>®</sup> Hydroc...  | T052       | 33208     | 40       | entfällt   |
| Galderma Labo... | Excipial <sup>®</sup> Lipocr...  | V051       | 33636     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Excipial <sup>®</sup> Lipocr...  | I011       | 30726     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Excipial <sup>®</sup> Lipocr...  | N017       | 31088     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Excipial <sup>®</sup> Lipocr...  | R011       | 31520     | 60       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Excipial <sup>®</sup> Lipocr...  | T081       | 33207     | 40       | entfällt   |
| Galderma Labo... | Excipial <sup>®</sup> U Lipo...  | T122       | 33270     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Excipial <sup>®</sup> U Lipo...  | M042       | 30732     | 60       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Excipial <sup>®</sup> U Lipo...  | N031       | 31067     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Excipial <sup>®</sup> U Lipo...  | N085       | 31280     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Excipial <sup>®</sup> U10 Li...  | M021       | 30733     | 60       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Excipial <sup>®</sup> U10 Li...  | N025       | 31066     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Excipial <sup>®</sup> U10 Li...  | N047       | 31281     | 40       | entfällt   |
| Fontapharm       | Fabitol <sup>®</sup> Basis C...  | 6RWW2      | 31082     | 40       | entfällt   |
| Fontapharm       | Fabitol <sup>®</sup> Basis C...  | GWWL3      | 31576     | 60       | entfällt   |
| Fontapharm       | Fabitol <sup>®</sup> Basis C...  | GLWD5      | 33221     | 40       | entfällt   |
| Hans Karrer G... | Hans Karrer Lipo...              | 15003      | 33194     | 40       | entfällt   |
| Hans Karrer G... | Hans Karrer Lipo...              | 15005      | 33195     | 40       | entfällt   |
| Hans Karrer G... | Hans Karrer Lipo...              | 18002      | 34117     | 40       | entfällt   |
| Hans Karrer G... | Hans Karrer Lipo...              | 15003      | 31730     | 60       | entfällt   |
| Hans Karrer G... | Hans Karrer Lipo...              | 15008      | 31873     | 60       | entfällt   |
| Hans Karrer G... | Hans Karrer Lipo...              | 18005      | 34119     | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff        | Linola <sup>®</sup> Hautmilch    | 433240     | 31511     | 60       | entfällt   |
| Dr. Wolff        | Linola <sup>®</sup> Hautmilch    | 511750     | 31874     | 60       | entfällt   |
| Dr. Wolff        | Linola <sup>®</sup> Hautmilch    | 707930     | 34043     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion     | K057       | 30635     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion     | M065       | 31072     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma    | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion     | R023       | 31535     | 60       | entfällt   |
| Intendis         | Neribas <sup>®</sup> Creme       | 21076A     | 30634     | 40       | entfällt   |
| Intendis         | Neribas <sup>®</sup> Creme       | 21076A     | 31050     | 40       | entfällt   |
| Intendis         | Neribas <sup>®</sup> Creme       | 21076A     | 31095     | 40       | entfällt   |
| Infectopharm     | Neuroderm <sup>®</sup> Pfleg...  | S041204.1  | 31070     | 40       | entfällt   |
| Infectopharm     | Neuroderm <sup>®</sup> Pfleg...  | S031505.1  | 31772     | 60       | entfällt   |
| Infectopharm     | Neuroderm <sup>®</sup> Pfleg...  | S071706.1  | 34044     | 40       | entfällt   |
| Infectopharm     | Neuroderm <sup>®</sup> Pfleg...  | S041214.1  | 30722     | 40       | entfällt   |
| Infectopharm     | Neuroderm <sup>®</sup> Pfleg...  | S021307.1  | 31102     | 40       | entfällt   |
| Infectopharm     | Neuroderm <sup>®</sup> Pfleg...  | S101428.1  | 31761     | 60       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 3470 Spektren von 76 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Salben*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 73 verschiedenen Chargen.
- 20 575 Spektren aus insgesamt 421 Chargen von 135 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 2220 Spektren von 56 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Salben*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 38 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant                  | Substanz                                     | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|----------------------------|----------------------------------------------|-------------|-----------|----------|
| Actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme    | 158584      | 32179     | 40       |
| Actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme      | 072013      | 30736     | 40       |
| Actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme      | 040116      | 32999     | 40       |
| Actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme      | 150818      | 34363     | 40       |
| Allergika                  | Allergika <sup>®</sup> – Basiscreme          | 09/072022   | 33670     | 40       |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme               | 63351A      | 32928     | 40       |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme               | 63354A      | 33435     | 40       |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio               | 53075A      | 32715     | 40       |
| Taoasis                    | Basiscreme Taoasis                           | 161124-6322 | 32944     | 40       |
| P&M Cosmetics              | Dermatest Basis Salbe                        | 120911      | 30737     | 40       |
| P&M Cosmetics              | Dermatest Basis Salbe                        | 070615      | 31053     | 20       |
| P&M Cosmetics              | Dermatest Basis Salbe                        | 231115      | 31288     | 40       |
| P&M Cosmetics              | Dermatest Basis Salbe                        | 260820      | 34032     | 40       |
| Sanofi aventis             | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme             | 5F057A      | 32717     | 40       |
| Sanofi aventis             | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme             | 7F069A      | 33966     | 40       |
| Koko                       | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme Classic         | L003E16     | 32788     | 40       |
| Koko                       | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L037K16     | 33433     | 40       |
| Koko                       | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic... | L018D16     | 32827     | 40       |
| Beiersdorf                 | Eucerinum W/O-Grundlage                      | 72630108WA  | 33629     | 40       |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme             | 50235       | 33982     | 40       |
| Galderma Laboratorium G... | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio            | V011        | 33298     | 40       |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio            | T122        | 33204     | 40       |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio          | T072        | 33205     | 40       |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio          | 50393       | 33980     | 40       |
| Fontapharm                 | Fabitol <sup>®</sup> Basis Creme             | GRWW1       | 30835     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                                  | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|----------------------------|-------------------------------------------|-------------|-----------|----------|
| Fontapharm                 | Fabitol <sup>®</sup> Basis Creme          | GLWD4       | 33869     | 40       |
| Hans Karrer GmbH           | Hans Karrer Lipocreme MikroS...           | 17001       | 33196     | 40       |
| Hans Karrer GmbH           | Hans Karrer Lipocreme MikroS...           | 16002       | 33197     | 40       |
| Hans Karrer GmbH           | Hans Karrer Lipolotion Mikro...           | 16005       | 32753     | 40       |
| Hans Karrer GmbH           | Hans Karrer Lipolotion Mikro...           | 18004       | 34118     | 40       |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Hautmilch             | 606430      | 32765     | 40       |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Hautmilch             | 609202      | 33258     | 40       |
| Spirig Pharma              | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion              | V012        | 33248     | 40       |
| Spirig Pharma              | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion              | V042        | 33985     | 40       |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Creme                | YY01FX3     | 33289     | 40       |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Creme                | YY01X64     | 33951     | 40       |
| Infectopharm               | Neuroderm <sup>®</sup> Pflege Lotio       | S111514.1   | 32740     | 40       |
| Infectopharm               | Neuroderm <sup>®</sup> Pflege Lotio       | S081610.1   | 33286     | 40       |
| Infectopharm               | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme        | S051612.1   | 32905     | 40       |
| Actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 158584      | 32723     | 40       |
| Actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 158584      | 32998     | 40       |
| Actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 040116      | 33791     | 40       |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio            | 53075A      | 32926     | 40       |
| Taoasis                    | Basiscreme Taoasis                        | 161124-6322 | 32945     | 40       |
| Koko                       | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme Classic      | L003E16     | 32826     | 40       |
| Koko                       | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic | L003H16     | 32789     | 40       |
| Koko                       | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic | L037K16     | 33434     | 40       |
| Beiersdorf                 | Eucerinum O/W-Grundlage                   | 64030208WA  | 33212     | 40       |
| Beiersdorf                 | Eucerinum O/W-Grundlage                   | 64030208WA  | 33850     | 40       |
| Beiersdorf                 | Eucerinum W/O-Grundlage                   | 72630108WA  | 33922     | 40       |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme          | I013        | 30836     | 40       |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme          | N013        | 31277     | 40       |
| Galderma Laboratorium G... | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme           | V051        | 33637     | 40       |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme           | N017        | 31276     | 40       |
| Galderma Laboratorium G... | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | T122        | 33269     | 40       |
| Infectopharm               | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme        | S051612.1   | 32906     | 40       |

- 18361 Spektren aus insgesamt 395 Chargen von 179 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1619 Spektren von 228 *Apo-Ident*-Kunden aus 747 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Salben*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 675 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz                                  | Charge | Spektren |
|-----------|-------------------------------------------|--------|----------|
| actavis   | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 148496 | 2        |
| actavis   | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 148495 | 1        |
| actavis   | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 150202 | 1        |
| actavis   | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 150203 | 2        |
| Actavis   | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 160670 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                                  | Charge       | Spektren |
|----------------------------|-------------------------------------------|--------------|----------|
| Actavis / Anzag            | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 148024       | 1        |
| Actavis / Anzag            | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 148503       | 1        |
| Actavis / Anzag            | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 150237       | 1        |
| Actavis / Gehe             | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 161904       | 3        |
| Actavis / Noweda           | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 142371       | 1        |
| actavis group              | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 161468       | 1        |
| Actavis/Gehe               | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 148495       | 1        |
| Actavis/GEHE               | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 148051       | 1        |
| Actavis/Noweda             | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 161423       | 1        |
| actavis/Phönix             | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 164225       | 1        |
| Actavis/Phönix             | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 159274       | 2        |
| Actavis/Phönix             | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 164225       | 1        |
| Caelo                      | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 146735       | 1        |
| Caelo                      | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 149666       | 2        |
| Caelo                      | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 161468       | 2        |
| Caelo                      | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 170180       | 1        |
| Fagron                     | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 150204       | 1        |
| Noweda                     | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 146735       | 1        |
| Persano/Gehe               | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 57792        | 1        |
| Phoenix/actavis            | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 148460       | 1        |
| Puren Pharma               | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 169357       | 1        |
| Puren/AHCA                 | Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme | 164225       | 1        |
| A.H.D.                     | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 260515       | 2        |
| Abitima                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 52015/051112 | 1        |
| actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 20912        | 2        |
| actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 60513        | 2        |
| actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 140113       | 1        |
| actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 70513        | 1        |
| actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 110517       | 1        |
| Actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 20912        | 1        |
| Actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 31114        | 2        |
| Actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 10915        | 4        |
| Actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 31015        | 2        |
| Actavis                    | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 32018        | 1        |
| Actavis / Gehe             | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 110712       | 1        |
| Actavis Deutschland GmbH   | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 350313       | 2        |
| Actavis Deutschland GmbH   | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 31015        | 1        |
| Actavis Deutschland GmbH   | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 121115       | 1        |
| Actavis Group PTC          | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 260515       | 1        |
| Actavis/ Gehe              | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 60513        | 1        |
| actavis/ebert              | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 110712       | 1        |
| actavis/Gehe               | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 112015       | 1        |
| actavis/Gehe               | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 110712       | 2        |
| actavis/Gehe               | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 60513        | 1        |
| Actavis/Gehe               | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 51112        | 1        |
| Actavis/Gehe               | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 81013        | 1        |
| Actavis/Noweda             | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 21015        | 1        |
| Actavis/Sanacorp           | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 110712       | 1        |
| APL swift Service/AHD      | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 251118       | 1        |
| APL swift Service/Sanac... | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 90118        | 1        |
| Astellas Pharma            | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 190213       | 1        |
| Balkanpharma               | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 90118        | 2        |
| Caelo                      | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 40116        | 1        |
| GEHE                       | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 100116       | 2        |
| GEHE                       | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 331017       | 2        |
| Noweda/Actavis             | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 110517       | 2        |
| Noweda/Actavis             | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 90118        | 2        |
| Fagron                     | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 241118       | 1        |
| Fagron                     | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 251118       | 2        |
| Puren Ph./Gehe             | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme   | 131118       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz                                | Charge       | Spektren |
|-----------------------|-----------------------------------------|--------------|----------|
| Puren Pharma / Phönix | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme | 251118       | 2        |
| Puren Pharma GmbH     | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme | 131118       | 2        |
| Puren Pharma GmbH     | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme | 13118        | 1        |
| Puren Pharma/Noweda   | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme | 90118        | 1        |
| Roche/AHD             | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme | 142620       | 1        |
| Sanacorp              | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme | 210612       | 1        |
| Sanacorp              | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme | 70512        | 1        |
| Sanacorp              | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme | 51112        | 1        |
| Sanacorp              | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme | 12015/110/12 | 1        |
| Sanacorp              | Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme | 140113       | 1        |
| All.Heal./Chiesi      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 24218A       | 1        |
| Alliance Healthcare   | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 33237A       | 1        |
| Alliance Healthcare   | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 33240A       | 1        |
| Anzag                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 23204A       | 1        |
| Anzag/ Chiesi         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 42269A       | 1        |
| Anzag/ Chiesi GmbH    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 42272A       | 1        |
| Anzag/ Chiesi GmbH    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 42273A       | 1        |
| Caelo                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 41265B       | 1        |
| Caelo                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 52323a       | 1        |
| Caelo                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 53331A       | 1        |
| Caelo                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 61341A       | 2        |
| Caelo                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 71372A       | 1        |
| Caelo                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 74398A       | 1        |
| Caelo                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 83411A       | 2        |
| Caelo                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 82409A       | 1        |
| Caelo                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 61340A       | 1        |
| Caelo                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 91426A       | 1        |
| Caelo                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 52306A       | 3        |
| Caelo                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 61337A       | 1        |
| Caelo                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 31226A       | 1        |
| Caelo                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 64364A       | 1        |
| Caelo                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 20170829Ma4  | 1        |
| Caelo                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 52322A       | 3        |
| Caelo                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 53330A       | 1        |
| Caelo                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 73386A       | 2        |
| Caelo                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 31227A       | 1        |
| Caelo                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 64363A       | 1        |
| Caelo                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 61338A       | 1        |
| Caelo                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 74391A       | 1        |
| Caelo                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 81402A       | 3        |
| Chiese                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 24221A       | 1        |
| Chiese                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 41259A       | 1        |
| Chiese / Gehe         | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 74392A       | 1        |
| Chiese/Gehe           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 72385A       | 1        |
| chiesi                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 71374A       | 1        |
| chiesi                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 82407A       | 1        |
| chiesi                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 83413A       | 1        |
| chiesi                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 84422A       | 1        |
| chiesi                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 84423A       | 1        |
| Chiesi                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 23204A       | 1        |
| Chiesi                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 24214A       | 2        |
| Chiesi                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 24219A       | 1        |
| Chiesi                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 23206A       | 1        |
| Chiesi                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 31227A       | 2        |
| Chiesi                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 14178A       | 1        |
| Chiesi                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 32236A       | 1        |
| Chiesi                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 31232A       | 1        |
| Chiesi                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 32233A       | 4        |
| Chiesi                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 32235A       | 1        |
| Chiesi                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme          | 24217A       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                       | Charge             | Spektren |
|-----------|--------------------------------|--------------------|----------|
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 33237A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 33240A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 33243A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 34249A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 34251A             | 3        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 34250A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 34248A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 33239A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 41258A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 41261A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 41260A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 42270A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 30102014A          | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 42272A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 42271A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 43280A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 42275A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 43278A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 43279A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 43287A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 51300A             | 4        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 51294A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 51305A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 51296A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 52307A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 52308A             | 3        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 52309A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 52322A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 53331A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 53326A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 52310A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 53330A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 54332A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 61338A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 53329A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 62343A             | 3        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 63347A             | 5        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 63354A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 63350A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 63355A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 64357A             | 3        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 64360A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 71367A             | 3        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 64362A-20170704Ma4 | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 71374A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 71370A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72380A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72378A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72383A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 73387A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74390A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74393A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74392A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74398A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 1(81404A)          | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81400A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81399A             | 2        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81401A             | 5        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81403A             | 1        |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81402A             | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                       | Charge             | Spektren |
|----------------------------|--------------------------------|--------------------|----------|
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 83411A             | 1        |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84417A             | 1        |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84424A             | 2        |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 83415A             | 1        |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 83413A             | 1        |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91429A             | 1        |
| CHiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 41264A             | 1        |
| chiesi-                    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 71372A20171127Ma13 | 1        |
| chiesi-                    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72376A-20180830Ma8 | 1        |
| Chiesi / Alliance Healt... | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 82410A             | 1        |
| Chiesi / Gehe              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 33244A             | 1        |
| Chiesi / Gehe              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 34252A             | 1        |
| Chiesi / Gehe              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 41265A             | 1        |
| Chiesi / Gehe              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 43281A             | 1        |
| Chiesi / Gehe              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 42273A             | 1        |
| Chiesi / Gehe              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 51292A             | 1        |
| Chiesi / Gehe              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 52314A             | 1        |
| chiesi / Noweda            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 23213A             | 1        |
| chiesi / Noweda            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31222A             | 1        |
| chiesi / Noweda            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31225A             | 1        |
| chiesi / Noweda            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 34250A             | 1        |
| Chiesi / Noweda            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 33238A             | 1        |
| Chiesi / Noweda            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 33246A             | 1        |
| Chiesi / Phoenix           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 51300A             | 1        |
| Chiesi / Phoenix           | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 52323A             | 2        |
| Chiesi / Phoenix WE: 06... | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 53325A             | 1        |
| chiesi / Jenne             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31227a             | 1        |
| chiesi gmbh                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72380A             | 1        |
| chiesi gmbh                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 82410A             | 1        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 24214A             | 1        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 52319A             | 1        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 61335A             | 1        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72379A             | 1        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74394A             | 1        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72382A             | 1        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81402A             | 1        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 82407A             | 1        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91426A             | 1        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84419A             | 1        |
| Chiesi GmbH / Anzag        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 22196A             | 1        |
| Chiesi GmbH / Anzag        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31222A             | 1        |
| Chiesi GmbH / Anzag        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31230A             | 1        |
| Chiesi GmbH / Anzag        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31229A             | 1        |
| Chiesi GmbH / Anzag        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31231A             | 2        |
| Chiesi GmbH / Anzag        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 33244A             | 1        |
| Chiesi GmbH / Anzag        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 34249A             | 1        |
| Chiesi GmbH / Anzag        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 41261A             | 1        |
| Chiesi GmbH / Anzag        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 41260A             | 1        |
| Chiesi GmbH / Anzag        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 42268A             | 2        |
| Chiesi GmbH / Anzag        | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74394A             | 1        |
| Chiesi GmbH / Sanacorp     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 34247A             | 1        |
| Chiesi GmbH/ Alliance H... | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 83415A             | 1        |
| Chiesi Sanacorp            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81404A             | 1        |
| Chiesi/                    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 41266A             | 1        |
| Chiesi/ Fiebig             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 63356A             | 1        |
| Chiesi/ Fiebig             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 64363A             | 2        |
| Chiesi/ Fiebig             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72376A             | 2        |
| Chiesi/ Fiebig             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74392A             | 1        |
| Chiesi/ Now                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 33240A             | 1        |
| Chiesi/ Now                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 41259A             | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                       | Charge           | Spektren |
|----------------------------|--------------------------------|------------------|----------|
| Chiesi/ Now                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 42273A           | 1        |
| Chiesi/ Now                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 43283A           | 2        |
| Chiesi/ Now                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 43282A           | 1        |
| Chiesi/ Noweda             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 51294a           | 1        |
| Chiesi/ Noweda             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 52307A           | 1        |
| Chiesi/ Noweda             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 170420AB/63353A  | 1        |
| Chiesi/ Noweda             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 170601ABC/64357A | 1        |
| Chiesi/ Noweda             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 170628ABC/64362A | 1        |
| Chiesi/ Noweda             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 170706ABC/64361A | 1        |
| Chiesi/ Noweda             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 170816AB/64364A  | 1        |
| Chiesi/ Noweda             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 170927AB/71370A  | 1        |
| Chiesi/ Noweda             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 171025AB/71371A  | 1        |
| Chiesi/ Noweda             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 71371A           | 1        |
| Chiesi/ Noweda             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 171215ABC/72376A | 1        |
| Chiesi/ Noweda             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 171228ABC/72376A | 1        |
| Chiesi/ Noweda             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 180219AB/72379A  | 1        |
| Chiesi/ Noweda             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 73389A           | 1        |
| Chiesi/ phoenix            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 33239A           | 1        |
| Chiesi//Phönix             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 63354A           | 1        |
| Chiesi/AEP                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 71368A           | 1        |
| Chiesi/AEP                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72385A           | 1        |
| Chiesi/AEP                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 73388A           | 4        |
| Chiesi/AEP                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74394A           | 1        |
| Chiesi/AEP                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 82405A           | 2        |
| Chiesi/AEP                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84421A           | 1        |
| Chiesi/AEP                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91428A           | 2        |
| Chiesi/AHCA                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74396A           | 2        |
| Chiesi/AHCA                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 82409A           | 2        |
| Chiesi/AHD                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31222A           | 1        |
| Chiesi/AHD                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31223A           | 1        |
| Chiesi/AHD                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31224A           | 1        |
| Chiesi/AHD                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31228A           | 2        |
| Chiesi/AHD                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 32234A           | 1        |
| Chiesi/AHD                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 32235A           | 1        |
| Chiesi/AHD                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 33238A           | 1        |
| Chiesi/AHD                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 33242A           | 1        |
| Chiesi/AHD                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 34247A           | 1        |
| Chiesi/AHD                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81404A           | 1        |
| Chiesi/Alliance Healthc... | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 44290A           | 4        |
| Chiesi/Alliance Healthc... | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 52323A           | 4        |
| Chiesi/Alliance Healthc... | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 53329A           | 1        |
| Chiesi/Anzag               | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 24221A           | 1        |
| Chiesi/Anzag               | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 53327A           | 1        |
| Chiesi/Ebert               | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31224A           | 1        |
| Chiesi/Fiebig              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74396A           | 1        |
| Chiesi/Fiebig              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81400A           | 2        |
| chiesi/gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31228A           | 1        |
| chiesi/gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 32236A           | 1        |
| chiesi/gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 33246A           | 2        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 24221A           | 4        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 24218A           | 1        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31224A           | 1        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 32233A           | 1        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 34248A           | 1        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 34253A           | 1        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 41262A           | 1        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 41260A           | 1        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 42271A           | 1        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 51301A           | 1        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 52307A           | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                       | Charge           | Spektren |
|----------------------------|--------------------------------|------------------|----------|
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 63350A           | 1        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 71371A           | 1        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72379A           | 1        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72381A           | 2        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 73388A           | 1        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74390A           | 1        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81400A           | 1        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81401A           | 1        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81402A           | 1        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 82408A           | 2        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 82409A           | 2        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84420A           | 1        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 83413A           | 1        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 941426A          | 1        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91426A           | 2        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91429A           | 1        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91430A           | 2        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91425A           | 1        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92434A           | 1        |
| Chiesi/Insel               | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74391A           | 1        |
| Chiesi/Noweda              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31224A           | 1        |
| Chiesi/Noweda              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31229A           | 1        |
| Chiesi/Noweda              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31232A           | 1        |
| Chiesi/Noweda              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 33237A           | 1        |
| Chiesi/Noweda              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 34247A           | 1        |
| Chiesi/Noweda              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 41258A           | 1        |
| Chiesi/Noweda              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 42275A           | 1        |
| Chiesi/Noweda              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 43280A           | 1        |
| Chiesi/Noweda              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 44288A           | 1        |
| Chiesi/Noweda              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 52318A           | 1        |
| Chiesi/Noweda              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 52318a           | 1        |
| Chiesi/Noweda              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 53329A           | 1        |
| Chiesi/Noweda              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 170421AB/63353A  | 1        |
| Chiesi/Noweda              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 171211AB/72376A  | 1        |
| Chiesi/Noweda              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 180112ABC/72378A | 1        |
| Chiesi/Noweda              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 180322AB/72382A  | 1        |
| Chiesi/Noweda              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74394A           | 1        |
| Chiesi/Phoenix             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 24215A           | 1        |
| Chiesi/Phoenix             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31227A           | 2        |
| Chiesi/Phoenix             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31225A           | 1        |
| Chiesi/Phoenix             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31229A           | 1        |
| Chiesi/Phoenix             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 32233A           | 1        |
| Chiesi/Phoenix             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 43278A           | 1        |
| Chiesi/Phoenix             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 71368A           | 1        |
| Chiesi/Phoenix             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72377A           | 1        |
| Chiesi/Phoenix             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72383A           | 1        |
| Chiesi/Phoenix             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74394A           | 1        |
| Chiesi/Phönix              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 53329A           | 1        |
| Chiesi/Phönix              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 71367A           | 1        |
| Chiesi/Phönix              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72385A           | 1        |
| Chiesi/Phönix              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81400A           | 1        |
| Chiesi/Phönix              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81401A           | 2        |
| Chiesi/Phönix              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 83416A           | 1        |
| Chiesi/Phönix              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92435A           | 1        |
| Chiesi/Phönix WE:19.05.... | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 64357A           | 1        |
| Chiesi/Phönix WE:20.06.... | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 64362A           | 2        |
| Chiesi/Phönix WE:27.05.... | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 52309A           | 1        |
| Chiesi/Sanacorp            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 31227A           | 1        |
| Chiesi/Sanacorp            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 51305A           | 3        |
| Chiesi/Sanacorp            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74394A           | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                       | Charge               | Spektren |
|----------------------------|--------------------------------|----------------------|----------|
| Chiesi/Sanacorp            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 82408A               | 1        |
| Chiesi/Sanacorp            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 83412A               | 1        |
| Chiesi/Sanacorp            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 83413A               | 1        |
| Chiesi/Sanacorp            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84418A               | 1        |
| Chiesi/Sanacorp WE:06.0... | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 52317A               | 1        |
| Chiesi/V.d.L.              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 34250A               | 1        |
| Chiesi-Fa.Gehe             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 71372A               | 1        |
| Chiesi-Fa.Gehe             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81401A-A20190115Ma11 | 1        |
| Chiesi-Fa.Gehe 19.6.18     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74391A-20180830Ma7   | 1        |
| Chisi                      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 23203A               | 1        |
| Chisie/ Jenne              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91431A               | 1        |
| Euro OTC                   | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 3229A                | 1        |
| Euro OTC                   | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 61337A               | 2        |
| Fa.Gehe                    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 20160727Ma4          | 1        |
| Fagron                     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 63353A               | 1        |
| Fiebig                     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 83413A               | 3        |
| Fiebig                     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84421A               | 1        |
| Fiebig                     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84420A               | 1        |
| Fiebig                     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 91428A               | 2        |
| Gehe                       | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 32236A               | 1        |
| Gehe                       | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 33244A               | 1        |
| Gehe                       | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 64358A               | 2        |
| Gehe                       | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 64360A               | 1        |
| GEHE                       | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 73387A               | 2        |
| GEHE                       | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 81399A               | 1        |
| GEHE                       | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 82410A               | 1        |
| Gehe/Chiesi                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 52318A               | 2        |
| Gehe/Chiesi                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 32233A               | 1        |
| Gehe/Chiesi                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 51296A               | 1        |
| Gehe-Chiesi                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 52308A               | 1        |
| Hedinger                   | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 74398A               | 1        |
| Ichthyol/Sanacorp          | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 24221A               | 1        |
| Insel                      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72378A               | 1        |
| Lamotte / Gehe             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 34247A               | 1        |
| Noweda/Apomix              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92433A               | 1        |
| noweda/chiesi              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 52306A               | 1        |
| Phoenix                    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 53331A               | 1        |
| Phoenix                    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 54332A               | 1        |
| Phoenix WE 13.04.17 -7,... | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 63353A               | 2        |
| Phoenix WE: 08.11.17 10... | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 71372A               | 1        |
| Phoenix WE: 09.10.17 50... | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 71368A               | 1        |
| Phoenix/Chiesi             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 33246A               | 1        |
| Phoenix/Chiesi             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 61333A               | 1        |
| Phoenix/Chiesi             | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 64358A               | 1        |
| Phönix                     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 32234A               | 1        |
| PHÖNIX                     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 62343A               | 1        |
| PHÖNIX                     | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 73386A               | 1        |
| phönix WE: 28.08.17 EK...  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 64365A               | 2        |
| PhönixWE:3.02.2017 EK...   | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 63350A               | 1        |
| Sanacoro W.E:01.03.18 ...  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72379A               | 2        |
| Sanacoro W.E:01.03.18 ...  | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72378A               | 1        |
| Sanacorp                   | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 53327A               | 1        |
| SANACORP                   | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 84417A               | 2        |
| SANACORP                   | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 92435A               | 1        |
| Sanacorp /100ml            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72382A               | 2        |
| Sanacorp EK:8,07 EUR...    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 64363A               | 1        |
| Sanacorp EK:8,07 EUR...    | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 64364A               | 1        |
| Sanacorp W.E: 02.02.18 ... | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 72377A               | 1        |
| Sanacorp WE 20.02.17 -7... | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 63351A               | 3        |
| WE Sanacorp                | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 61341A               | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                       | Charge              | Spektren |
|----------------------------|--------------------------------|---------------------|----------|
| WE: Phoenix 07.10.2016 ... | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 61340A              | 1        |
| WE: Phoenix 23.09.2016 ... | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 61339A              | 1        |
| WE:Phönix28.07.2016 E...   | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 61336A              | 1        |
| Wolff/Gehe                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 71366A              | 1        |
| Wolff/Gehe                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme | 64365A-20171106Ma10 | 1        |
| Caelo                      | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 33055A              | 3        |
| Caelo                      | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 32054A              | 1        |
| Caelo                      | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 53072A              | 1        |
| Caelo                      | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 53073A              | 1        |
| Caelo                      | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 73089A              | 1        |
| Chiese                     | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 41060A              | 1        |
| chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 84095A              | 1        |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 333056A             | 2        |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 32054A              | 1        |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 41059A              | 1        |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 43066A              | 1        |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 53071A              | 3        |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 53072A              | 1        |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 53075A              | 2        |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 53073A              | 1        |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 61077A              | 1        |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 75085A              | 1        |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 73088A              | 2        |
| Chiesi                     | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 82094A              | 1        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 53072A              | 2        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 53074A              | 1        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 61076A              | 2        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 63078A              | 2        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 63079A              | 2        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 63980A              | 1        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 73087A              | 1        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 92100A              | 1        |
| Chiesi GmbH / Phönix       | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 51067A              | 1        |
| Chiesi GmbH/Gehe           | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 53072A              | 1        |
| Chiesi/ Fiebig             | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 63980A              | 1        |
| Chiesi/ Phönix             | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 43066A              | 1        |
| Chiesi/AHD                 | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 24049A              | 1        |
| Chiesi/E+J                 | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 64082A              | 1        |
| Chiesi/Fa.Gehe             | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 53075A              | 1        |
| Chiesi/Fiebig              | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 53073A              | 2        |
| Chiesi/Fiebig              | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 53074A              | 1        |
| Chiesi/Fiebig              | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 63980A              | 1        |
| chiesi/gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 33056A              | 2        |
| chiesi/gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 34058A              | 1        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 23047A              | 1        |
| Chiesi/Noweda              | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 61077A              | 1        |
| Chiesi/Phoenix             | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 53071A              | 1        |
| Chiesi/Phoenix             | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 52070A              | 1        |
| Chiesi/Phoenix             | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 64082A              | 1        |
| Chiesi/Phönix              | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 53071A              | 1        |
| Chiesi/Phönix              | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 53073A              | 1        |
| Chiesi/Phönix              | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 63078A              | 1        |
| Chiesi/Phönix              | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 63981A              | 1        |
| Chiesi/Phönix              | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 73086A              | 1        |
| Chiesie/Anzag              | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 32054A              | 1        |
| Chiesi-Fa.Gehe             | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 64082A-20180112Ma3  | 1        |
| Chiesi-Fa.Gehe             | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 73086A-20180206Ma8  | 1        |
| Chiesi-Fa.Gehe             | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 73087A-20180206Ma9  | 1        |
| Chiesi-Fa.Gehe             | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 82093A-A20181115Ma1 | 1        |
| Chiesi-Fa.Gehe 19.7.18     | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio | 74090A-20180830Ma10 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                    | Substanz                             | Charge             | Spektren |
|------------------------------|--------------------------------------|--------------------|----------|
| Fa.Gehe                      | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio       | 20160727Ma5        | 1        |
| Fiebig                       | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio       | 91097A             | 1        |
| Caelo                        | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio       | 63078A             | 1        |
| Fiebig/Chiesi                | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio       | 71083A             | 1        |
| Fiebig/Chiesi                | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio       | 71084A             | 3        |
| Fiebig/Chiesi                | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio       | 73087A             | 2        |
| Fiebig/Chiesi                | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio       | 84095A             | 1        |
| Gehe Chiesi                  | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio       | 53075A-20160615Ma5 | 1        |
| gehe/Chiesi                  | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio       | 43066A             | 1        |
| Gehe20.10.15                 | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio       | 52070A             | 1        |
| Noweda                       | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio       | 63980A             | 1        |
| Phoenix                      | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio       | 52069A             | 1        |
| PHÖNIX                       | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio       | 91098A             | 1        |
| /Sanacorp                    | Basiscreme Taoasis                   | 180718-7100        | 4        |
| Bombastus                    | Basiscreme Taoasis                   | 180307             | 1        |
| Caelo                        | Basiscreme Taoasis                   | 171127-7290        | 1        |
| Caelo                        | Basiscreme Taoasis                   | 170110-6322        | 1        |
| Taoasis                      | Basiscreme Taoasis                   | 150219-4350        | 1        |
| Taoasis                      | Basiscreme Taoasis                   | 150326-5079        | 1        |
| Taoasis                      | Basiscreme Taoasis                   | 160201-6027        | 1        |
| Taoasis                      | Basiscreme Taoasis                   | 161124-6322        | 1        |
| Taoasis                      | Basiscreme Taoasis                   | 170110-6322        | 1        |
| Taoasis                      | Basiscreme Taoasis                   | 170317-7031        | 1        |
| Taoasis                      | Basiscreme Taoasis                   | 170517-7100        | 1        |
| Taoasis                      | Basiscreme Taoasis                   | 171127-7290        | 1        |
| Taoasis                      | Basiscreme Taoasis                   | 181204-8333        | 1        |
| Taoasis GmbH/ Taoasis        | Basiscreme Taoasis                   | 190916-9182        | 1        |
| Taoasis/Sanacorp             | Basiscreme Taoasis                   | 170317-7031        | 3        |
| Taoasis/Sanacorp             | Basiscreme Taoasis                   | 170517-7100        | 2        |
| Taoasis/Sanacorp             | Basiscreme Taoasis                   | 1807187100         | 1        |
| Taoasis/Sanacorp             | Basiscreme Taoasis                   | 171127-7290        | 10       |
| Taoasis/Sanacorp             | Basiscreme Taoasis                   | 180924-8114        | 1        |
| Taoasis/Sanacorp             | Basiscreme Taoasis                   | 180515-8030        | 1        |
| Caelo                        | Dermatest Basis Salbe                | 121217             | 1        |
| dermasence                   | Dermatest Basis Salbe                | 260820             | 2        |
| Leyh GmbH                    | Dermatest Basis Salbe                | 121217             | 1        |
| P&M                          | Dermatest Basis Salbe                | 241115             | 1        |
| P&M Cosmetics                | Dermatest Basis Salbe                | 210915             | 1        |
| P&M Cosmetics/Alliance ...   | Dermatest Basis Salbe                | 152241             | 1        |
| P&M Cosmetics/Anzag          | Dermatest Basis Salbe                | 122631             | 1        |
| p&m cosmetics/gehe           | Dermatest Basis Salbe                | 200419             | 1        |
| Sanacorp                     | Dermatest Basis Salbe                | 70615              | 1        |
| Sanacorp/Apomix              | Dermatest Basis Salbe                | 280821             | 1        |
| Klindwort Apotheke Rath...   | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme     | 8F075A             | 1        |
| Sanofi                       | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme     | 4F046A             | 1        |
| Sanofi / Gehe                | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme     | 4F046A             | 1        |
| Sanofi Aventis               | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme     | 4F046A             | 1        |
| Sanofi/Anzag                 | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme     | 5F051A             | 1        |
| Sanofi/Anzag                 | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme     | 5F056A             | 1        |
| Sanofi/Gehe                  | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme     | 4F050A             | 1        |
| Sanofi/Noweda                | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme     | 5F056A             | 1        |
| Sanofi/Phönix                | Dermatop <sup>®</sup> Basiscreme     | 5F051A             | 1        |
| KOKO GmbH                    | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme Classic | L005A14            | 1        |
| KOKO GmbH                    | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme Classic | L003E16            | 1        |
| KOKO GmbH & Co KG            | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme Classic | L062H18            | 6        |
| KOKO GmbH & Co KG            | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme Classic | L036I18            | 2        |
| KOKO GmbH & Co KG            | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme Classic | L036I18            | 2        |
| KOKO GmbH & Co KG            | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme Classic | L036I18            | 1        |
| koko GmbH EK: EUR 38,30 /... | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme Classic | L008F17            | 1        |
| Koko GmbH&Co KG              | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme Classic | L038J16            | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                                     | Charge       | Spektren |
|----------------------------|----------------------------------------------|--------------|----------|
| Caelo                      | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L010J15      | 1        |
| Caelo                      | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L047117      | 4        |
| KOKO                       | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L031A14      | 1        |
| Koko Gmbh                  | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L019H17      | 1        |
| Koko Gmbh                  | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L033J17      | 3        |
| Koko Gmbh                  | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L031D18      | 1        |
| Koko GmbH                  | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L031A14      | 1        |
| KOKO GmbH                  | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L010E17      | 10       |
| KOKO GmbH                  | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L019H17      | 5        |
| KOKO GmbH                  | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L008K17      | 5        |
| KOKO GmbH                  | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | 1028c18      | 5        |
| KOKO GmbH                  | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L042E18      | 5        |
| KOKO GmbH                  | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | 1053f18      | 3        |
| KOKO GmbH                  | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L050I18      | 5        |
| KOKO GmbH                  | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L030L16      | 3        |
| KOKO GmbH & Co. KG         | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic    | L054B16      | 1        |
| Koko GmbH                  | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic... | L035F17      | 1        |
| KOKO GmbH & Co. KG         | DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic... | L018D16      | 1        |
| Beiersdorf                 | Eucerinum O/W-Grundlage                      | 24830308WA   | 1        |
| Beiersdorf                 | Eucerinum O/W-Grundlage                      | 319030108WA  | 1        |
| Beiersdorf AG              | Eucerinum O/W-Grundlage                      | 24830308WA   | 1        |
| Beiersdorf AG              | Eucerinum O/W-Grundlage                      | 2483030308WA | 1        |
| Beiersdorf AG / Allianc... | Eucerinum O/W-Grundlage                      | 64030208WA   | 1        |
| Beiersdorf AG/Noweda       | Eucerinum O/W-Grundlage                      | 53430208WA   | 1        |
| Beiersdorf/ Phoenix        | Eucerinum O/W-Grundlage                      | 80230108WA   | 1        |
| Beiersdorf/ Phoenix        | Eucerinum O/W-Grundlage                      | 84030208WA   | 1        |
| Beiersdorf/AHD             | Eucerinum O/W-Grundlage                      | 51630108WA   | 1        |
| Beiersdorf/AHD             | Eucerinum O/W-Grundlage                      | 64030208WA   | 1        |
| Beiersdorf/Gehe            | Eucerinum O/W-Grundlage                      | 31930108WA   | 1        |
| Beiersdorf/Gehe            | Eucerinum O/W-Grundlage                      | 80230108WA   | 1        |
| Beiersdorf/Gehe            | Eucerinum O/W-Grundlage                      | 84030208WA   | 1        |
| Beiersdorf/kehr            | Eucerinum O/W-Grundlage                      | 72630108WA   | 1        |
| Beiersdorf/Kehr            | Eucerinum O/W-Grundlage                      | 53430208WA   | 3        |
| Beiersdorf/Kehr            | Eucerinum O/W-Grundlage                      | 61130108WA   | 1        |
| Beiersdorf/VDL             | Eucerinum O/W-Grundlage                      | 64030208WA   | 1        |
| Caelo                      | Eucerinum O/W-Grundlage                      | 31930108WA   | 1        |
| Caelo                      | Eucerinum O/W-Grundlage                      | 64030208WA   | 1        |
| Caelo                      | Eucerinum O/W-Grundlage                      | 13730308WA   | 1        |
| Allianz Healthcare         | Eucerinum W/O-Grundlage                      | 64030108wa   | 1        |
| Caelo                      | Eucerinum W/O-Grundlage                      | 53430208WA   | 4        |
| Baiersdorf                 | Eucerinum W/O-Grundlage                      | 24830208WA   | 1        |
| Baiersdorf                 | Eucerinum W/O-Grundlage                      | 41839108WA   | 1        |
| Baiersdorf                 | Eucerinum W/O-Grundlage                      | 43430208WA   | 1        |
| BDF                        | Eucerinum W/O-Grundlage                      | 31230108WA   | 1        |
| BDF                        | Eucerinum W/O-Grundlage                      | 41830108WA   | 1        |
| BDF / Noweda               | Eucerinum W/O-Grundlage                      | 43430208WA   | 1        |
| BDF / Sanacorp             | Eucerinum W/O-Grundlage                      | 21430108WA   | 1        |
| Beiersdor                  | Eucerinum W/O-Grundlage                      | 541830108WA  | 1        |
| beiersdorf                 | Eucerinum W/O-Grundlage                      | 24830208WA   | 1        |
| beiersdorf                 | Eucerinum W/O-Grundlage                      | 31230108WA   | 1        |
| Beiersdorf                 | Eucerinum W/O-Grundlage                      | 21430108WA   | 2        |
| Beiersdorf                 | Eucerinum W/O-Grundlage                      | 24830208WA   | 1        |
| Beiersdorf                 | Eucerinum W/O-Grundlage                      | 32930208WA   | 4        |
| Beiersdorf                 | Eucerinum W/O-Grundlage                      | 31230108wa   | 1        |
| Beiersdorf                 | Eucerinum W/O-Grundlage                      | 34930308WA   | 5        |
| Beiersdorf                 | Eucerinum W/O-Grundlage                      | 51630108WA   | 8        |
| Beiersdorf                 | Eucerinum W/O-Grundlage                      | 24072015A    | 1        |
| Beiersdorf                 | Eucerinum W/O-Grundlage                      | 516301328wa  | 1        |
| Beiersdorf                 | Eucerinum W/O-Grundlage                      | 64030108WA   | 2        |
| Beiersdorf                 | Eucerinum W/O-Grundlage                      | 72630108WA   | 6        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                    | Substanz                | Charge      | Spektren |
|------------------------------|-------------------------|-------------|----------|
| Beiersdorf                   | Eucerinum W/O-Grundlage | 80330108WA  | 1        |
| Beiersdorf                   | Eucerinum W/O-Grundlage | 83730308WA  | 1        |
| Beiersdorf / Alliance h. . . | Eucerinum W/O-Grundlage | 72630108WA  | 1        |
| Beiersdorf / Phoenix         | Eucerinum W/O-Grundlage | 80330108WA  | 1        |
| Beiersdorf / Phönix          | Eucerinum W/O-Grundlage | 53430208WA  | 1        |
| Beiersdorf /AHC              | Eucerinum W/O-Grundlage | 83730208WA  | 1        |
| Beiersdorf AG                | Eucerinum W/O-Grundlage | 32930208WA  | 3        |
| Beiersdorf AG                | Eucerinum W/O-Grundlage | 34930308WA  | 1        |
| Beiersdorf AG                | Eucerinum W/O-Grundlage | 41830108WA  | 1        |
| Beiersdorf AG                | Eucerinum W/O-Grundlage | 51630108WA  | 3        |
| Beiersdorf AG                | Eucerinum W/O-Grundlage | 72630108WA  | 1        |
| Beiersdorf AG                | Eucerinum W/O-Grundlage | 80330108WA  | 5        |
| Beiersdorf AG                | Eucerinum W/O-Grundlage | 3730208WA   | 1        |
| Beiersdorf AG / Gehe         | Eucerinum W/O-Grundlage | 83730208WA  | 2        |
| Beiersdorf AG / Gehe         | Eucerinum W/O-Grundlage | 83730308WA  | 1        |
| Beiersdorf AG/Noweda         | Eucerinum W/O-Grundlage | 31230108WA  | 1        |
| Beiersdorf Manufacturin. . . | Eucerinum W/O-Grundlage | 83730208WA  | 1        |
| Beiersdorf/ Gehe             | Eucerinum W/O-Grundlage | 80330108WA  | 1        |
| Beiersdorf/ Phoenix          | Eucerinum W/O-Grundlage | 64030108WA  | 1        |
| Beiersdorf/ Sanacorp         | Eucerinum W/O-Grundlage | 418301087WA | 1        |
| Beiersdorf/ Vedono           | Eucerinum W/O-Grundlage | 34930308WA  | 1        |
| Beiersdorf/ Alliance         | Eucerinum W/O-Grundlage | 72630108WA  | 1        |
| Beiersdorf/Alliance Hea. . . | Eucerinum W/O-Grundlage | 72630108WA  | 1        |
| Beiersdorf/Anzag             | Eucerinum W/O-Grundlage | 31230108WA  | 1        |
| Beiersdorf/Gehe              | Eucerinum W/O-Grundlage | 43430208WA  | 1        |
| Beiersdorf/Gehe              | Eucerinum W/O-Grundlage | 83730308WA  | 1        |
| Beiersdorf/Kehr              | Eucerinum W/O-Grundlage | 64030108WA  | 1        |
| Beiersdorf/Noweda            | Eucerinum W/O-Grundlage | 34930308WA  | 1        |
| Beiersdorf/Noweda            | Eucerinum W/O-Grundlage | 41830108wa  | 1        |
| Beiersdorf/Noweda            | Eucerinum W/O-Grundlage | 41830108WA  | 1        |
| Beiersdorf/Noweda            | Eucerinum W/O-Grundlage | 51630108WA  | 4        |
| Beiersdorf/Noweda            | Eucerinum W/O-Grundlage | 51630108wa  | 1        |
| Beiersdorf/Noweda            | Eucerinum W/O-Grundlage | 53430208WA  | 5        |
| Beiersdorf/Noweda            | Eucerinum W/O-Grundlage | 64030108WA  | 1        |
| Beiersdorf/Noweda            | Eucerinum W/O-Grundlage | 72630108VVA | 1        |
| Beiersdorf/Noweda            | Eucerinum W/O-Grundlage | 726300108WA | 1        |
| Beiersdorf/Noweda            | Eucerinum W/O-Grundlage | 72630108WA  | 1        |
| Beiersdorf/Noweda            | Eucerinum W/O-Grundlage | 80330108WA  | 1        |
| Beiersdorf/Noweda            | Eucerinum W/O-Grundlage | 83730208WA  | 1        |
| Beiersdorf/Phoenix           | Eucerinum W/O-Grundlage | 34930308WA  | 1        |
| Beiersdorf/Phönix            | Eucerinum W/O-Grundlage | 53430208WA  | 1        |
| Beiersdorf/Phönix            | Eucerinum W/O-Grundlage | 80330108WA  | 2        |
| Beiersdorf/Sanacorp          | Eucerinum W/O-Grundlage | 31230108WA  | 1        |
| BeiersdorfPhoenix            | Eucerinum W/O-Grundlage | 31230108WA  | 1        |
| Caelo                        | Eucerinum W/O-Grundlage | 51630108wa  | 1        |
| Caelo                        | Eucerinum W/O-Grundlage | 41830108WA  | 3        |
| Caelo                        | Eucerinum W/O-Grundlage | 21430108WA  | 1        |
| Caelo                        | Eucerinum W/O-Grundlage | 72630108WA  | 1        |
| Caelo                        | Eucerinum W/O-Grundlage | 72630108wa  | 1        |
| Caelo                        | Eucerinum W/O-Grundlage | 51630108WA  | 1        |
| Caelo                        | Eucerinum W/O-Grundlage | 51630108    | 1        |
| eucerinum                    | Eucerinum W/O-Grundlage | 41830108WA  | 1        |
| Gehe                         | Eucerinum W/O-Grundlage | 32930208WA  | 1        |
| Gehe/Beiersdorf              | Eucerinum W/O-Grundlage | 51630108WA  | 1        |
| Caelo                        | Eucerinum W/O-Grundlage | 64030108WA  | 2        |
| Ichthyol-Gesellschaft        | Eucerinum W/O-Grundlage | 80330108WA  | 1        |
| Noweda                       | Eucerinum W/O-Grundlage | 72630108WA  | 4        |
| Noweda                       | Eucerinum W/O-Grundlage | 83730208WA  | 1        |
| Noweda                       | Eucerinum W/O-Grundlage | 83730308WA  | 1        |
| Noweda/BDF                   | Eucerinum W/O-Grundlage | 51630108WA  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                         | Charge              | Spektren |
|----------------------------|----------------------------------|---------------------|----------|
| Ph.Eur.8.0                 | Eucerinum W/O-Grundlage          | 41830108WA          | 1        |
| Rondell Apotheke           | Eucerinum W/O-Grundlage          | 51630108WA          | 1        |
| Sanacorp/Beiersdorf        | Eucerinum W/O-Grundlage          | 80330108WA          | 1        |
| AHD                        | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | R011                | 1        |
| Alliance/Spirig            | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | N043                | 1        |
| Caelo                      | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | V071                | 2        |
| Caelo                      | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | R045                | 1        |
| Chiesi/Phoenix             | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | LOTV071             | 1        |
| Fa.Gehe                    | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | 20160727Ma3         | 1        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | S054                | 1        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | T052                | 1        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | LOTV051             | 1        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | LOTV071             | 1        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | V051                | 2        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | LOTV072             | 1        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | 50782               | 2        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | 50634               | 2        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | 50564               | 1        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | LOT50782            | 1        |
| Galderma /Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | LOTT052             | 2        |
| Galderma/ Gehe             | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | V051                | 1        |
| Galderma/ Sana             | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | S025                | 1        |
| Galderma/ Sana             | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | S024                | 1        |
| Galderma/Alliance Healt... | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | S025                | 1        |
| Galderma/Ebert             | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | V041                | 1        |
| Galderma/Galderma          | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | S024                | 2        |
| Galderma/Galderma          | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | so25                | 1        |
| Galderma/Galderma          | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | S054                | 1        |
| Galderma/Galderma          | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | V051                | 1        |
| Galderma/Galderma          | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | V042                | 1        |
| Galderma/Gehe              | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | R031                | 1        |
| Galderma/Gehe              | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | V042                | 1        |
| Galderma/Gehe              | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | V071                | 1        |
| Galderma/Gehe              | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | V072                | 2        |
| Galderma/Gehe              | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | 8767001             | 1        |
| Galderma/Gehe              | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | 9767001             | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | S054                | 2        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | 170420EH/LOTT012    | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | 170706EH/LOTT091    | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | V042                | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | 180319EH/LOTV051    | 1        |
| Galderma/Phoenix           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | V031                | 1        |
| Galderma/Phönic            | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | V061                | 1        |
| Galderma/Phönix            | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | S045                | 1        |
| Galderma/Phönix            | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | V011                | 2        |
| Galderma/Phönix            | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | 50235               | 1        |
| Galderma/Phönix            | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | 50782               | 2        |
| Galderma/Sanacorp          | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | LOTV041             | 1        |
| Galderma-Spirig            | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | To52-20171127Ma11   | 1        |
| Galderma-Spirig            | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | V041-20180619Ma8    | 1        |
| Galderma-Spirig            | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | 50235-E20190115Ma10 | 1        |
| Galderma-Spirig,Gehe 14... | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | V061-20180830Ma11   | 1        |
| Gehe,Galderma Spirig       | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | R031-20160615Ma7    | 1        |
| Gladerma/Ebert             | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | V072                | 1        |
| Jenne                      | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | S041                | 1        |
| Noweda                     | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | 1120114             | 1        |
| Noweda                     | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | V051                | 1        |
| Noweda/Galderma            | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | T091                | 2        |
| Phoenix/Galderma           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | T012                | 1        |
| Phoenix/Spirig             | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | M015                | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                         | Charge    | Spektren |
|-------------------------|----------------------------------|-----------|----------|
| Phoenix/Spirig          | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | N044      | 1        |
| Phönix/Spirig           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | N034      | 1        |
| Sanacorp                | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | LOTN011   | 1        |
| Sanacorp                | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | N011      | 1        |
| Spirig Pharma AG/ Anzag | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | LOTN034   | 1        |
| Spirig Pharma AG/ Anzag | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | LOTR013   | 1        |
| Spirig/Gehe             | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | R014      | 1        |
| spirig                  | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | M014      | 2        |
| spirig                  | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | M041      | 6        |
| spirig                  | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | M034      | 1        |
| spirig                  | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | 813993/10 | 1        |
| spirig                  | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | N034      | 2        |
| spirig                  | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | No14      | 1        |
| spirig                  | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | N043      | 2        |
| spirig                  | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | R013      | 2        |
| spirig                  | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | N045      | 2        |
| spirig                  | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | R014      | 2        |
| spirig                  | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | s025      | 1        |
| Spirig                  | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | K013      | 1        |
| Spirig                  | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | N035      | 1        |
| Spirig                  | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | N043      | 1        |
| Spirig                  | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | R013      | 1        |
| Spirig                  | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | S025      | 6        |
| Spirig (Galderma)       | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | T012      | 2        |
| Spirig (Galderma)       | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | T011      | 1        |
| Spirig (Galderma)       | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | V011      | 2        |
| Spirig / Anzag          | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | 813993/09 | 1        |
| Spirig / Anzag          | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | 813993/10 | 1        |
| Spirig / Anzag          | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | N034      | 1        |
| Spirig / Anzag          | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | LOTN043   | 1        |
| Spirig / Gehe           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | N011      | 1        |
| Spirig / Noweda         | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | N035      | 1        |
| Spirig /Gehe            | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | LOTN044   | 1        |
| Spirig Pharma           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | N013      | 1        |
| Spirig Pharma           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | 813993/10 | 1        |
| Spirig Pharma           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | N011      | 1        |
| Spirig Pharma           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | LON014    | 1        |
| Spirig Pharma           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | N044      | 1        |
| Spirig Pharma AG        | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | 813993/12 | 1        |
| Spirig Pharma AG/GEHE   | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | R011      | 1        |
| Spirig Pharma/ G        | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | S053      | 1        |
| Spirig/Anzag            | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | LOTM041   | 1        |
| Spirig/Anzag            | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | N035      | 1        |
| Spirig/Fiebig           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | N013      | 1        |
| Spirig/Gehe             | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | M012      | 1        |
| Spirig/Gehe             | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | LOTR031   | 2        |
| Spirig/Noweda           | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme | N043      | 1        |
| Alliance Healthcare     | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme  | M045      | 1        |
| Anzag/ Chiesi           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme  | LOTR012   | 2        |
| Caelo                   | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme  | V112      | 3        |
| Caelo                   | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme  | V051      | 1        |
| Caelo                   | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme  | 9031      | 1        |
| Caelo                   | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme  | 7121      | 1        |
| galderma                | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme  | LOT50627  | 1        |
| Galderma                | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme  | N061      | 2        |
| Galderma                | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme  | R026      | 2        |
| Galderma                | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme  | R012      | 1        |
| Galderma                | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme  | R042      | 1        |
| Galderma                | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme  | R035      | 2        |
| Galderma                | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme  | LOTS032   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                        | Charge           | Spektren |
|----------------------------|---------------------------------|------------------|----------|
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | T021             | 2        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | T061             | 2        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | v042             | 1        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | L0TV041          | 1        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | V091             | 1        |
| Galderma / AHD             | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | 50567            | 3        |
| Galderma / AHD             | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | 8769004          | 1        |
| Galderma/ Noweda           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | s023             | 6        |
| Galderma/ Noweda           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | S031             | 9        |
| Galderma/ Noweda           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | t022             | 5        |
| Galderma/ Noweda           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | T022             | 4        |
| Galderma/ Noweda           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | T021             | 5        |
| Galderma/ AHCA             | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | 9769004          | 1        |
| Galderma/ Anzag            | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | S011             | 1        |
| Galderma/ Galderma         | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | R026             | 1        |
| Galderma/ Galderma         | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | ro26             | 1        |
| Galderma/ Galderma         | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | R042             | 9        |
| Galderma/ Galderma         | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | S023             | 8        |
| Galderma/ Galderma         | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | T021             | 8        |
| Galderma/ Galderma         | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | V121             | 1        |
| Galderma/ Galderma         | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | 50567            | 1        |
| Galderma/ Galderma         | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | 8769004          | 1        |
| Galderma/ Gehe             | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | R042             | 2        |
| Galderma/ Gehe             | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | V091             | 1        |
| Galderma/ Noweda           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | 170420EL/L0TT021 | 1        |
| Galderma/ Noweda           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | T021             | 1        |
| Galderma/ Noweda           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | 171819E/L0TT021  | 1        |
| Galderma/ Noweda           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | V051             | 1        |
| Galderma/ Noweda           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | 180208L/L0TV091  | 1        |
| Galderma/ Noweda           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | 50567            | 1        |
| Galderma/ Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | R042             | 1        |
| Galderma/ Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | R026             | 2        |
| Galderma/ Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | R012             | 1        |
| Galderma/ Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | S031             | 1        |
| Galderma/ Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | S023             | 1        |
| Galderma/ Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | T021             | 1        |
| Galderma/ Phönix           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | 9769004          | 3        |
| Galderma/ Phönix WE: 03... | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | L0TV012          | 1        |
| Galmeda Noweda             | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | 180504EL/L0TV112 | 1        |
| Gehe                       | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | N061             | 1        |
| Gehe/ Galderma             | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | L0TS031          | 1        |
| Noweda/ Galderma           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | V112180607EL     | 1        |
| Caelo                      | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | L0TS023          | 1        |
| Phönix/ Galderma           | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | S023             | 1        |
| Sanacorp                   | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | M027             | 1        |
| Sanacorp                   | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | L0TN016          | 1        |
| spirig                     | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | M017             | 1        |
| spirig                     | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | M016             | 4        |
| spirig                     | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | 813994/09        | 1        |
| spirig                     | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | M042             | 2        |
| spirig                     | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | N018             | 4        |
| spirig                     | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | N021             | 5        |
| spirig                     | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | R012             | 3        |
| spirig                     | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | N061             | 3        |
| spirig                     | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | r042             | 1        |
| Spirig                     | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | K021             | 1        |
| Spirig                     | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | N021             | 1        |
| Spirig                     | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | R012             | 4        |
| Spirig (Galderma)          | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | T061             | 1        |
| Spirig / Anzag             | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme | M017             | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                    | Substanz                          | Charge      | Spektren |
|------------------------------|-----------------------------------|-------------|----------|
| Spirig / Anzag               | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme   | 813994/09   | 1        |
| Spirig / Anzag               | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme   | M042        | 3        |
| Spirig / Anzag               | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme   | N018        | 3        |
| Spirig / Anzag               | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme   | N018        | 1        |
| Spirig / Anzag               | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme   | LOTN021     | 2        |
| Spirig /Gehe                 | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme   | LOTN021     | 2        |
| Spirig /Gehe                 | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme   | LOTR012     | 1        |
| Spirig /Gehe                 | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme   | R012        | 1        |
| Spirig Pharma                | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme   | 813994/09   | 2        |
| Spirig Pharma                | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme   | T021        | 1        |
| Spirig Pharma AG             | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme   | M042        | 1        |
| Spirig Pharma AG/Allian. . . | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme   | N018        | 1        |
| Spirig Pharma AG/GEHE        | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme   | R012        | 1        |
| Spirig Pharma Europe GmbH    | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme   | R026        | 1        |
| Spirig/AHD                   | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme   | M041        | 2        |
| Spirig/AHD                   | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme   | M017        | 1        |
| Spirig/AHD                   | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme   | N018        | 2        |
| Spirig/Anzag                 | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme   | S023        | 1        |
| Spirig/Anzag                 | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme   | S031        | 1        |
| Spirig/Anzag                 | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme   | R011        | 1        |
| Spirig/Gehe                  | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme   | R012        | 1        |
| Spirig/Phoenix               | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme   | M042        | 2        |
| Spirig/Phönix                | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme   | 4622        | 1        |
| Spirig/Phönix                | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme   | R042        | 1        |
| Wolff                        | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme   | S031        | 1        |
| Caelo                        | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | R186        | 1        |
| Caelo                        | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | V101        | 1        |
| Caelo                        | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | V143        | 1        |
| Caelo                        | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | S206        | 1        |
| Caelo                        | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | LotV137     | 1        |
| Caelo                        | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | LoTV143     | 1        |
| Dermapharm                   | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 169010      | 1        |
| Euro/ Phönix                 | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 4417A-03749 | 1        |
| Fagron                       | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | N168        | 2        |
| Fagron                       | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | V081        | 1        |
| Fiebig/DR.Wolf               | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | V028        | 1        |
| Fischar                      | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | LOTN085     | 1        |
| Galaderma                    | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | R072        | 1        |
| Galderma                     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | R111        | 1        |
| Galderma                     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | R167        | 2        |
| Galderma                     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | R168        | 1        |
| Galderma                     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | S064        | 1        |
| Galderma                     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | S091        | 1        |
| Galderma                     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | R171        | 1        |
| Galderma                     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | R172        | 1        |
| Galderma                     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | S137        | 1        |
| Galderma                     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | S147        | 1        |
| Galderma                     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | T056        | 1        |
| Galderma                     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | T125        | 1        |
| Galderma                     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | LOTV121     | 1        |
| Galderma                     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | V153        | 2        |
| Galderma                     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | V159        | 1        |
| Galderma                     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | V053        | 1        |
| Galderma                     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 50346       | 1        |
| Galderma                     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 50852       | 1        |
| Galderma                     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 270918A     | 1        |
| Galderma                     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 169005      | 1        |
| Galderma                     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 310709      | 1        |
| Galderma (Spirig Pharma. . . | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | R061        | 1        |
| Galderma (Spirig Pharma. . . | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | T057        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                          | Charge            | Spektren |
|----------------------------|-----------------------------------|-------------------|----------|
| Galderma / Galderma        | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | R086              | 1        |
| Galderma / Kehr            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | R167              | 1        |
| Galderma / Kehr            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | R171              | 1        |
| Galderma / Kehr            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | T029              | 2        |
| Galderma / Kehr            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | T156              | 2        |
| Galderma / Noweda          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | T073/170522EUL    | 1        |
| Galderma /AHD              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 169853            | 1        |
| Galderma /Fiebig           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 170615            | 2        |
| Galderma Labor.            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 169010            | 1        |
| Galderma Labor.            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 169110            | 1        |
| Galderma Labor.            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 310709            | 2        |
| Galderma Labor.            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 312811            | 1        |
| Galderma, Sanacorp         | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | L0TS042           | 1        |
| Galderma/ Alliance         | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | T115              | 1        |
| Galderma/ Noweda           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | L0T50450          | 1        |
| Galderma/ NOWEDA           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | V082              | 1        |
| Galderma/AEP               | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | V165              | 1        |
| Galderma/Alliance Healt... | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | T121              | 1        |
| Galderma/Anzag             | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | S206              | 1        |
| galderma/G                 | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | L0TS202           | 1        |
| Galderma/Galderma          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | s017              | 1        |
| Galderma/Galderma          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | S017              | 1        |
| Galderma/Galderma          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | S142              | 1        |
| Galderma/Galderma          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 50852             | 1        |
| Galderma/Gehe              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | R189              | 1        |
| Galderma/Gehe              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | T061              | 1        |
| Galderma/Gehe              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | T066              | 1        |
| Galderma/Gehe              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | S139              | 1        |
| Galderma/Gehe              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | T156              | 2        |
| Galderma/Gehe              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | V108              | 1        |
| Galderma/Gehe              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | L0T50450          | 1        |
| Galderma/Gehe              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 50450             | 1        |
| Galderma/Gehe              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 50691             | 1        |
| Galderma/Gehe              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 50842             | 1        |
| Galderma/Gehe              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 171710            | 1        |
| Galderma/Gehe              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 169831            | 1        |
| Galderma/Gehe              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 312417            | 1        |
| Galderma/Kehr              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | S071              | 1        |
| Galderma/Kehr              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | S203              | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 170420EUL/L0TS204 | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 170518EUL/L0TT073 | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 170316EL/L0TT073  | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | V011              | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | V041              | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 170906EL/T072     | 1        |
| Galderma/Noweda            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | V141              | 1        |
| Galderma/Phoenix           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | L0TT085           | 1        |
| Galderma/Phoenix           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 3717E-03749       | 1        |
| Galderma/Phoenix           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | V041              | 1        |
| Galderma/Phoenix           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | V061              | 1        |
| Galderma/Phoenix           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | V011              | 1        |
| Galderma/Phoenix           | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 50450             | 1        |
| Galderma/Phönix            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 50876             | 1        |
| Galderma/Phönix            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 170615            | 4        |
| Galderma/Phönix            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 173469            | 4        |
| Galderma/Phönix            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 314603            | 1        |
| Galderma/Sanacorp          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | V151              | 1        |
| Galderma/Spirig Pharma AG  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | L0TR187           | 1        |
| Gehe                       | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | S143              | 1        |
| Gehe                       | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | S132              | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                          | Charge  | Spektren |
|----------------------------|-----------------------------------|---------|----------|
| Gehe                       | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | V121    | 1        |
| GEHE                       | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 50459   | 1        |
| GEHE                       | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 50688   | 1        |
| GEHE                       | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 50890   | 2        |
| GEHE                       | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 174996  | 1        |
| GEHE                       | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 174966  | 1        |
| GEHE                       | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 309197  | 2        |
| GEHE                       | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 312811  | 1        |
| Caelo                      | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | L0TS081 | 1        |
| Gehe/Galderma              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | LotV011 | 1        |
| GEHE/GALDERMA 25_11:16     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | S147    | 1        |
| Gehe-Spring                | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | L0TR167 | 1        |
| Kehr/Galderma              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | T029    | 1        |
| Nestle skin health         | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 174966  | 1        |
| Nestle Skin Health         | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 174756  | 1        |
| Nestle Skin Health/Gehe    | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 174756  | 1        |
| Nestle Skin Health/Phönix  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 303485  | 1        |
| Nestle Skin Health/Phönix  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 311839  | 1        |
| Nestle Skin Health/Sana... | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 319344  | 1        |
| Noweda                     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | R261    | 1        |
| Noweda/Galderma            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | V121    | 1        |
| Phoenix                    | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | N105    | 1        |
| Phoenix                    | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | S091    | 1        |
| Phoenix                    | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | S138    | 2        |
| Phoenix                    | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | S148    | 1        |
| Phoenix WE 16.01.17 EK...  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | L0TS122 | 2        |
| Phoenix/Spirig             | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | N041    | 1        |
| PHÖNIX                     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | T063    | 1        |
| PHÖNIX                     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | V039    | 1        |
| PHÖNIX                     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | V105    | 1        |
| Spirig                     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | N086    | 1        |
| spirig                     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | M142    | 1        |
| spirig                     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | N013    | 1        |
| spirig                     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | N058    | 3        |
| spirig                     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | N086    | 1        |
| spirig                     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | R037    | 1        |
| Spirig                     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | M091    | 1        |
| Spirig                     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | N123    | 1        |
| Spirig                     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | R047    | 1        |
| Spirig                     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | L0TT057 | 1        |
| Spirig                     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 50450   | 1        |
| Spirig                     | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 169838  | 1        |
| Spirig / Anzag             | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | M182    | 1        |
| Spirig / Anzag             | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | N032    | 1        |
| Spirig / Anzag             | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | N041    | 1        |
| Spirig / Galderma / Anzag  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 170615  | 1        |
| Spirig / Galderma / Anzag  | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | 169010  | 1        |
| Spirig / Sanacorp          | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | R041    | 1        |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | L0TK131 | 1        |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | L0TN013 | 1        |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | M134    | 1        |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | S122    | 1        |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | V082    | 1        |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | V053    | 1        |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | V141    | 2        |
| Spirig/AHD                 | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | M085    | 1        |
| Spirig/AHD                 | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | N058    | 1        |
| Spirig/AHD                 | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | lotno86 | 1        |
| Spirig/Fiebig              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio | S143    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                            | Charge   | Spektren |
|----------------------------|-------------------------------------|----------|----------|
| Spirig/Galderma            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | R156     | 2        |
| Spirig/Galderma            | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | R146     | 1        |
| Spirig/Gehe                | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | M102     | 2        |
| Spirig/Gehe                | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | M146     | 1        |
| Spirig/Gehe                | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | M182     | 1        |
| Spirig/Gehe                | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | R262     | 1        |
| Spirig/Kehr                | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | V038     | 1        |
| Spirig/Noweda              | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | N061     | 1        |
| Sprig (Galderma)/ G        | Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio   | S123     | 1        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio | LOT50679 | 1        |
| Galderma                   | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio | 304231   | 1        |
| Galderma/AHCA              | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio | LOT50604 | 1        |
| Galderma/Galderma          | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio | 308310   | 1        |
| Spirig/AHD                 | Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio | M025     | 1        |
| Artesan                    | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme    | GLWW5    | 1        |
| Artesan                    | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme    | GLWD4    | 1        |
| Caelo                      | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme    | glwd2    | 1        |
| Fontapharm                 | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme    | GLWW4    | 1        |
| Fontapharm                 | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme    | GLWD2    | 9        |
| Fontapharm                 | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme    | GLWD2x2  | 1        |
| Fontapharm                 | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme    | GLWD3    | 2        |
| Fontapharm                 | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme    | 101601   | 1        |
| fontapharm AG              | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme    | 101601   | 1        |
| Fontapharm/Gehe            | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme    | GLWD4    | 1        |
| Fontapharm/Phönix          | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme    | 101601   | 7        |
| Spangropharm               | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme    | 1016022  | 1        |
| Gehe                       | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme    | GRWW2    | 6        |
| Jenne                      | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme    | GWWL1    | 1        |
| jenne artesan              | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme    | GLWWW5   | 1        |
| Caelo                      | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme    | GWWL1    | 1        |
| Phoenix/Artesan            | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme    | GLWD5    | 3        |
| Phönix/Fontapharm          | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme    | GRWW2    | 1        |
| THC/Noweda                 | Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme    | 1016022  | 1        |
| Hans Karrer / Anzag        | Hans Karrer Lipolotion Mikro...     | 16004    | 1        |
| Hans Karrer/Gehe           | Hans Karrer Lipolotion Mikro...     | 17002    | 20       |
| KARRER/ E                  | Hans Karrer Lipolotion Mikro...     | LOT17002 | 1        |
| Galderma                   | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | R044     | 2        |
| Galderma                   | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | S021     | 1        |
| Galderma                   | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | T011     | 1        |
| Galderma                   | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | 169310   | 1        |
| Galderma/AllianceHC        | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | S021     | 3        |
| Galderma/AllianceHC        | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | T011     | 2        |
| Galderma/Kehr              | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | S021     | 2        |
| Galderma/Phoenix           | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | S041     | 1        |
| Ichthyol/Phönix            | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | LOTT043  | 1        |
| Jenne                      | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | T011     | 1        |
| Spirig                     | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | R011     | 2        |
| Spirig                     | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | LOTR011  | 1        |
| Spirig                     | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | R023     | 2        |
| Spirig                     | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | S041     | 2        |
| Spirig Pharma              | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | V012     | 1        |
| Spirig Pharma AG           | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | N041     | 1        |
| Spirig Pharma AG/Allian... | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | N041     | 1        |
| Spirig Pharma AG/Allian... | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | N041     | 1        |
| Spirig Pharma AG/Allian... | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | R011     | 4        |
| Spirig Pharma AG/Allian... | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | R023     | 8        |
| Spirig Pharma AG/Allian... | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | R044     | 3        |
| Spirig Pharma/Phoenix      | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | T043     | 2        |
| Spirig/AHD                 | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | N041     | 1        |
| Spirig/AHD                 | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | LOTN041  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                   | Substanz                            | Charge     | Spektren |
|-----------------------------|-------------------------------------|------------|----------|
| Spirig/Phoenix              | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | M065       | 4        |
| SpirigPharm/Noweda          | Lipoderm <sup>®</sup> Lotion        | L0T50932   | 1        |
| Bayer/ Sanacorp             | Neribas <sup>®</sup> Creme          | YY002L6    | 1        |
| Caelo                       | Neribas <sup>®</sup> Creme          | yyo18ff    | 1        |
| Caelo                       | Neribas <sup>®</sup> Creme          | YY01X64    | 1        |
| Chiesi / Gehe               | Neribas <sup>®</sup> Creme          | 32097A     | 1        |
| GP Grenzach Produktion/P... | Neribas <sup>®</sup> Creme          | YY01673    | 1        |
| Intendis / Gehe             | Neribas <sup>®</sup> Creme          | 21076A     | 1        |
| Intendis / Sanacorp         | Neribas <sup>®</sup> Creme          | 24105A     | 1        |
| Intendis GmbH               | Neribas <sup>®</sup> Creme          | 24089A     | 1        |
| Jenapharm                   | Neribas <sup>®</sup> Creme          | 33100C     | 1        |
| Jenapharm / Gehe            | Neribas <sup>®</sup> Creme          | 34104C     | 1        |
| Jenapharm / Gehe            | Neribas <sup>®</sup> Creme          | YY02L84    | 1        |
| Jenapharm/ G                | Neribas <sup>®</sup> Creme          | YY01KK7    | 1        |
| Jenapharm/Alliance          | Neribas <sup>®</sup> Creme          | YY000C3    | 1        |
| Jenapharm/Alliance          | Neribas <sup>®</sup> Creme          | YY001HS    | 1        |
| Jenapharm/gehe              | Neribas <sup>®</sup> Creme          | yy02805    | 1        |
| Jenapharm/Gehe              | Neribas <sup>®</sup> Creme          | YY005HT    | 1        |
| Jenapharm/Gehe              | Neribas <sup>®</sup> Creme          | YY006KY    | 1        |
| Krieger                     | Neribas <sup>®</sup> Creme          | 3388       | 1        |
| Phoenix                     | Neribas <sup>®</sup> Creme          | 3229       | 1        |
| Phoenix                     | Neribas <sup>®</sup> Creme          | 3094       | 1        |
| Phoenix                     | Neribas <sup>®</sup> Creme          | 3378       | 1        |
| Phönix                      | Neribas <sup>®</sup> Creme          | 3139       | 1        |
| Phönix / Jenapharm          | Neribas <sup>®</sup> Creme          | YY01FX3    | 1        |
| Caelo                       | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme  | 6051801    | 1        |
| Infectopharm/Gehe           | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme  | S0315081   | 1        |
| Allergika Pharma GmbH       | Allergika <sup>®</sup> – Basiscreme |            | 1        |
| Chiesi                      | Asche Basis <sup>®</sup> Creme      | 24220A     | 2        |
| Chiesi GmbH/Gehe            | Asche Basis <sup>®</sup> Creme      |            | 2        |
| Chiesi,Fa.Gehe              | Asche Basis <sup>®</sup> Creme      |            | 1        |
| Chiesi,Gehe                 | Asche Basis <sup>®</sup> Creme      |            | 1        |
| Dr. Wolff                   | Asche Basis <sup>®</sup> Creme      |            | 1        |
| Chiesi                      | Asche Basis <sup>®</sup> Lotio      | 64082A     | 1        |
| Beiersdorf                  | Eucerinum O/W-Grundlage             | 53430208WA | 2        |
| Beiersdorf                  | Eucerinum W/O-Grundlage             | 31230108WA | 1        |
| Beiersdorf                  | Eucerinum W/O-Grundlage             | 41830108WA | 2        |
| Beiersdorf                  | Eucerinum W/O-Grundlage             | 83730208WA | 2        |
| Spirig Pharma/Gehe          | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    |            | 1        |
| Spirig/Gehe                 | Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme    |            | 3        |
| Alliance Healthcare         | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     |            | 1        |
| spirig                      | Excipial <sup>®</sup> Lipocreme     |            | 1        |
| Fontapharm                  | Fabitol <sup>®</sup> Basis Creme    | GLWD5      | 1        |
| Caelo                       | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme  |            | 4        |
| infectopharm                | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme  |            | 1        |
| Infectopharm                | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme  |            | 6        |
| InfectoPharm                | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme  |            | 5        |
| Infectopharm/Fiebig         | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme  |            | 1        |
| Infectopharm/Kehr           | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme  |            | 1        |
| Infectopharm/Phönix         | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme  |            | 4        |
| Noweda                      | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme  |            | 1        |
| Bombastus                   | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme  |            | 1        |
| PHÖNIX                      | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme  |            | 1        |
| Sanacorp                    | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme  |            | 1        |

- 4321 Spektren von 513 *Apo-Ident*-Kunden aus 2129 Chargen von 122 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit

diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Salben* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydrophile Salben* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 3470            | 0              | 20 575          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 2108            | 112            | 17 670          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 1512            | 107            | 4295            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Salben* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9596 %) | 100,0000 % (> 99,8271 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9430 %) | 94,9550 % (> 94,8198 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7724 %) | 93,3910 % (> 93,2057 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Salben* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz                                | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Dimeticon-Salbe 10% SR                  | 12,76                  | —                              |
| Optiderm <sup>®</sup> Lotion            | 15,12                  | —                              |
| Dexeryl <sup>®</sup>                    | 15,53                  | —                              |
| Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme Lipo | 15,64                  | —                              |
| Lipolotio urea 5% F Körperlotion        | 17,74                  | —                              |
| La Roche-Posay Toleriane                | 18,68                  | —                              |
| Amciderm <sup>®</sup> Basiscreme        | 27,91                  | —                              |
| Linola <sup>®</sup> Sept                | 33,85                  | —                              |
| Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe        | 35,26                  | —                              |
| Dermifant <sup>®</sup> Kindercreme      | 35,34                  | —                              |
| Allergika Nachtkerzenölcreme 20%        | 36,76                  | —                              |
| Nourivan <sup>™</sup> Antiox            | 41,01                  | —                              |
| Linola <sup>®</sup> H Fett N            | 59,60                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Salben* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31869     | 31869              | 0,00                      | 15,12                           |
| 30845     | 30845              | 0,00                      | 16,05                           |
| 30634     | 30634              | 0,00                      | 38,50                           |
| 31115     | 31115              | 0,00                      | 34,52                           |
| 31050     | 31050              | 0,00                      | 43,00                           |
| 31578     | 31578              | 0,00                      | 31,42                           |
| 31095     | 31095              | 0,00                      | 45,03                           |
| 30726     | 30726              | 0,00                      | 35,81                           |
| 31576     | 31576              | 0,00                      | 57,04                           |
| 30828     | 30828              | 0,00                      | 21,29                           |
| 31068     | 31068              | 0,00                      | 27,02                           |
| 31307     | 31307              | 0,00                      | 15,40                           |
| 31627     | 31627              | 0,00                      | 18,80                           |
| 33737     | 33737              | 0,00                      | 24,05                           |
| 31950     | 31950              | 0,00                      | 19,30                           |
| 33668     | 33668              | 0,00                      | 44,50                           |
| 33039     | 33039              | 0,00                      | 19,31                           |
| 33669     | 33669              | 0,00                      | 42,81                           |
| 31309     | 31309              | 0,00                      | 45,36                           |
| 30722     | 30722              | 0,00                      | 35,69                           |
| 32178     | 32178              | 0,00                      | 41,18                           |
| 31102     | 31102              | 0,00                      | 44,33                           |
| 33221     | 33221              | 0,00                      | 39,17                           |
| 31761     | 31761              | 0,00                      | 42,00                           |
| 31089     | 31089              | 0,00                      | 45,36                           |
| 33208     | 33208              | 0,00                      | 44,25                           |
| 30725     | 30725              | 0,00                      | 49,55                           |
| 31070     | 31070              | 0,00                      | 18,98                           |
| 31772     | 31772              | 0,00                      | 19,61                           |
| 31082     | 31082              | 0,00                      | 57,78                           |
| 31067     | 31067              | 0,00                      | 39,11                           |
| 33270     | 33270              | 0,00                      | 40,04                           |
| 32916     | 32916              | 0,00                      | 41,20                           |
| 33968     | 33968              | 0,00                      | 40,91                           |
| 31088     | 31088              | 0,00                      | 46,97                           |
| 31520     | 31520              | 0,00                      | 49,35                           |
| 31873     | 31873              | 0,00                      | 25,98                           |
| 33207     | 33207              | 0,00                      | 45,58                           |
| 30993     | 30993              | 0,00                      | 43,55                           |
| 33636     | 33636              | 0,00                      | 44,80                           |
| 32767     | 32767              | 0,00                      | 40,88                           |
| 30733     | 30733              | 0,00                      | 32,58                           |
| 34359     | 34359              | 0,00                      | 40,18                           |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 31066     | 31066                  | 0,00                         | 29,89                              |
| 31281     | 31281                  | 0,00                         | 29,33                              |
| 31539     | 31539                  | 0,00                         | 21,45                              |
| 30732     | 30732                  | 0,00                         | 39,56                              |
| 33213     | 33213                  | 0,00                         | 26,19                              |
| 30635     | 30635                  | 0,00                         | 35,44                              |
| 31280     | 31280                  | 0,00                         | 44,95                              |
| 33793     | 33793                  | 0,00                         | 16,41                              |
| 34360     | 34360                  | 0,00                         | 16,32                              |
| 33194     | 33194                  | 0,00                         | 32,41                              |
| 31730     | 31730                  | 0,00                         | 26,66                              |
| 33195     | 33195                  | 0,00                         | 33,75                              |
| 31058     | 31058                  | 0,00                         | 41,75                              |
| 34119     | 34119                  | 0,00                         | 23,38                              |
| 34117     | 34117                  | 0,00                         | 32,92                              |
| 31061     | 31061                  | 0,00                         | 42,35                              |
| 32997     | 32997                  | 0,00                         | 40,61                              |
| 33969     | 33969                  | 0,00                         | 41,45                              |
| 31072     | 31072                  | 0,00                         | 38,99                              |
| 31535     | 31535                  | 0,00                         | 34,85                              |
| 31041     | 31041                  | 0,00                         | 20,01                              |
| 31511     | 31511                  | 0,00                         | 48,79                              |
| 31234     | 31234                  | 0,00                         | 33,74                              |
| 31874     | 31874                  | 0,00                         | 49,99                              |
| 31236     | 31236                  | 0,00                         | 35,63                              |
| 32177     | 32177                  | 0,00                         | 32,34                              |
| 30713     | 30713                  | 0,00                         | 44,95                              |
| 34043     | 34043                  | 0,00                         | 48,44                              |
| 31308     | 31308                  | 0,00                         | 45,69                              |
| 30775     | 30775                  | 0,00                         | 54,33                              |
| 34044     | 34044                  | 0,00                         | 21,38                              |
| 31870     | 31870                  | 0,00                         | 41,79                              |
| 31085     | 31085                  | 0,00                         | 54,41                              |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Immortelleöl</b>                                             |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30450-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Immortelleöl; Oleum helichrysum italicum

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz     | Typ A | Typ B | Typ C |
|--------------|-------|-------|-------|
| Immortelleöl | 4     | 2     | 4     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz     | Charge                  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------|-------------------------|-----------|----------|------------|
| Primavera | Immortelleöl | 00324A27                | 34383     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Immortelleöl | L24113D-113148BAG90451  | 31138     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Immortelleöl | L24415DN-122092BAG90451 | 32069     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Immortelleöl | 114717DNJ-137           | 33727     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 865 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz     | Charge          | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------|-----------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Immortelleöl | L17716DN-126770 | 32975     | 40       |
| Taoasis   | Immortelleöl | L17716DN-124955 | 33021     | 40       |



- 20 501 Spektren aus insgesamt 438 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz     | Charge          | Spektren |
|-----------|--------------|-----------------|----------|
| Taoasis   | Immortelleöl | L03111DN        | 1        |
| Taoasis   | Immortelleöl | L38914DN-118878 | 2        |
| Taoasis   | Immortelleöl | L14717DNJ-132   | 1        |
| Taoasis   | Immortelleöl | L14717DNJ-3017  | 1        |

- 5935 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2855 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Immortelleöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 180             | 0              | 23 865          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 20 501          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 5               | 0              | 5935            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9599 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7804 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz                       | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Melissenöl                     | 15,16                  | —                              |
| Ingweröl                       | 15,75                  | —                              |
| Vetiver Bourbon Öl             | 21,93                  | —                              |
| Lemongrasöl                    | 25,15                  | —                              |
| Cistrosenöl                    | 29,33                  | —                              |
| Myrtenöl                       | 30,74                  | —                              |
| Zedernholzöl                   | 33,66                  | —                              |
| Kamille, blau (etherisches Öl) | 34,65                  | —                              |
| Spearmintöl                    | 40,66                  | —                              |
| Zirbelkieferöl                 | 40,99                  | —                              |
| Patchouli Öl                   | 45,68                  | —                              |
| Majoranöl                      | 46,22                  | —                              |
| Zypressenöl                    | 46,68                  | —                              |
| Karottensamenöl                | 47,29                  | —                              |
| Ysopöl                         | 50,10                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31138     | 31138              | 0,00                      | 25,23                           |
| 32069     | 32069              | 0,00                      | 20,29                           |
| 33727     | 33727              | 0,00                      | 29,46                           |
| 34383     | 34383              | 0,00                      | 28,27                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Labor-

prüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ingweröl**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 05.05.2020  
Berichtsnummer 30451-2020-05-05  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

### Relevante Substanznamen

Ingweröl; Oleum zingiber officinalis; Zingiber officinalis oleum

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz | Typ A | Typ B | Typ C |
|----------|-------|-------|-------|
| Ingweröl | 4     | 1     | 1     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge                | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|-----------------------|-----------|----------|------------|
| Primavera | Ingweröl | 00552A27              | 34407     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Ingweröl | 130114-110686BAG90451 | 30958     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Ingweröl | 40592A-112718BAG90451 | 31142     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Ingweröl | 1431020-124656        | 32270     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 885 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|--------|-----------|----------|
| Bombastus | Ingweröl | 300690 | 32569     | 40       |
| Bombastus | Ingweröl | 300690 | 33014     | 40       |

- 20 501 Spektren aus insgesamt 439 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz | Charge     | Spektren |
|-----------|----------|------------|----------|
| Taoasis   | Ingweröl | 6454-92725 | 1        |

- 5939 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2858 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ingweröl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 160             | 0              | 23 885          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 20 501          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 1               | 0              | 5939            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9600 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8359 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Zedernholzöl       | 17,60                  | —                              |
| Cistrosenöl        | 17,92                  | —                              |
| Ysopöl             | 20,09                  | —                              |
| Vetiver Bourbon Öl | 23,64                  | —                              |
| Majoranöl          | 24,82                  | —                              |
| Angelikawurzelöl   | 25,91                  | —                              |
| Myrtenöl           | 28,20                  | —                              |
| Lemongrasöl        | 31,85                  | —                              |
| Immortelleöl       | 32,25                  | —                              |
| Zypresenöl         | 36,09                  | —                              |
| Karottensamenöl    | 37,21                  | —                              |
| Spearmintöl        | 38,11                  | —                              |
| Schafgarbenöl      | 40,16                  | —                              |
| Fichtennadelöl     | 41,23                  | —                              |
| Kreuzkümmelöl      | 44,93                  | —                              |
| Weihrauchöl        | 46,34                  | —                              |
| Patchouli Öl       | 47,51                  | —                              |
| Weißtannenöl       | 47,52                  | —                              |
| Zirbelkieferöl     | 51,85                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 32270     | 32270              | 0,00                      | 29,03                           |
| 31142     | 31142              | 0,00                      | 17,60                           |
| 30958     | 30958              | 0,00                      | 20,09                           |
| 34407     | 34407              | 0,00                      | 30,38                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das



alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kamille, blau (etherisches Öl)**  
Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)**  
Berichtsdatum **05.05.2020**  
Berichtsnummer **33811-2020-05-05**  
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**  
**Weißeritzstraße 3**  
**01067 Dresden**  
**Germany**

### Relevante Substanznamen

Kamille, blau (etherisches Öl)

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kamille, blau (etherisches Öl)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz                       | Typ A | Typ B | Typ C |
|--------------------------------|-------|-------|-------|
| Kamille, blau (etherisches Öl) | 4     | 2     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kamille, blau (etherisches Öl)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Kamille, blau (etherisches Öl)* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz            | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|-----------|-----------|----------|------------|
| Primavera | Kamille, blau (e... | 00888G25  | 33811     | 40       | entfällt   |
| Primavera | Kamille, blau (e... | 00715L25  | 33963     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Kamille, blau (e... | 934       | 33825     | 30       | entfällt   |
| Taoasis   | Kamille, blau (e... | 2132-1981 | 33952     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 150 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kamille, blau (etherisches Öl)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 895 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 90 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kamille, blau (etherisches Öl)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                       | Charge     | Proben-ID          | Spektren |
|-----------|--------------------------------|------------|--------------------|----------|
| Primavera | Kamille, blau (etherisches Öl) | 00139C26   | 34167              | 40       |
| Taoasis   | Kamille, blau (etherisches Öl) | 100477-850 | 33824              | 40       |
| Taoasis   | Kamille, blau (etherisches Öl) | 934        | 33825 <sup>†</sup> | 10       |

- 20 491 Spektren aus insgesamt 437 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kamille, blau (etherisches Öl)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5940 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2859 Chargen von 144 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kamille, blau (etherisches Öl)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kamille, blau (etherisches Öl)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 150             | 0              | 23 895          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 67              | 23             | 20 491          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 5940            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Kamille, blau (etherisches Öl)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9600 %) | 100,0000 % (> 96,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 74,4444 % (> 71,1111 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7926 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen ([Rule of Three](#) [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Kamille, blau (etherisches Öl)* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz        | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------|------------------------|--------------------------------|
| Bergamottöl     | 19,39                  | —                              |
| Spearmintöl     | 33,70                  | —                              |
| Karottensamenöl | 43,80                  | —                              |
| Lemongrasöl     | 49,49                  | —                              |
| Majoranöl       | 51,60                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Kamille, blau (etherisches Öl)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 33811     | 33811              | 0,00                      | 50,13                           |
| 33963     | 33963              | 0,00                      | 50,86                           |
| 33825     | 33825              | 0,00                      | 22,30                           |
| 33952     | 33952              | 0,00                      | 24,40                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Kamillenöl, marokkanisch</b>                                 |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30844-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Kamillenöl, marokkanisch; Oleum ormenis multicaulis; Ormenis multicaulis oleum

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, marokkanisch* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz                 | Typ A | Typ B | Typ C |
|--------------------------|-------|-------|-------|
| Kamillenöl, marokkanisch | 3     | 3     | 2     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, marokkanisch* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, marokkanisch* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz            | Charge         | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|----------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Kamillenöl, maro... | 140124-116959  | 31579     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Kamillenöl, maro... | 6121017-122184 | 31841     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Kamillenöl, maro... | 1629-124596    | 32269     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, marokkanisch*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 885 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, marokkanisch*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                 | Charge               | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------------|----------------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Kamillenöl, marokkanisch | 6982-1074109BAC90451 | 30844     | 40       |
| Taoasis   | Kamillenöl, marokkanisch | 1629-125295          | 32480     | 40       |
| Taoasis   | Kamillenöl, marokkanisch | 1814-126707          | 33020     | 40       |



- 20 461 Spektren aus insgesamt 437 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, marokkanisch*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz                 | Charge      | Spektren |
|-----------|--------------------------|-------------|----------|
| Taoasis   | Kamillenöl, marokkanisch | 6631-104465 | 1        |
| Taoasis   | Kamillenöl, marokkanisch | 6159-93239  | 1        |

- 5938 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2857 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, marokkanisch* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kamillenöl, marokkanisch* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 160             | 0              | 23 885          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 112             | 8              | 20 461          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 1               | 1              | 5938            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, marokkanisch* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9600 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9442 %) | 93,3333 % (> 90,8333 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8012 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, marokkanisch* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz         | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------|------------------------|--------------------------------|
| Thymianöl, weiss | 28,88                  | –                              |
| Cistrosenöl      | 40,53                  | –                              |
| Majoranöl        | 43,02                  | –                              |
| Angelikawurzelöl | 45,17                  | –                              |
| Karottensamenöl  | 52,46                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, marokkanisch* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 32269     | 32269              | 0,00                      | 49,74                           |
| 31579     | 31579              | 0,00                      | 37,97                           |
| 31841     | 31841              | 0,00                      | 40,02                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kamillenöl, röm.**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 05.05.2020  
Berichtsnummer 31254-2020-05-05  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

### Relevante Substanznamen

Kamillenöl, röm.; Oleum anthemis nobilis

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz         | Typ A | Typ B | Typ C |
|------------------|-------|-------|-------|
| Kamillenöl, röm. | 3     | 1     | 9     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz         | Charge         | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------|----------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Kamillenöl, röm. | 34561-112874   | 31254     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Kamillenöl, röm. | 1850119-119823 | 31686     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Kamillenöl, röm. | 2033-843       | 33989     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 905 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz         | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------|-------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Kamillenöl, röm. | 8941-125875 | 32796     | 40       |
| Taoasis   | Kamillenöl, röm. | 8941-125875 | 32978     | 40       |

- 20 501 Spektren aus insgesamt 439 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 19 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.*
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz         | Charge         | Spektren |
|-----------|------------------|----------------|----------|
| Taoasis   | Kamillenöl, röm. | 1850119-116753 | 1        |
| Taoasis   | Kamillenöl, röm. | 1850119-118138 | 1        |
| Taoasis   | Kamillenöl, röm. | 1850119-119451 | 1        |
| Taoasis   | Kamillenöl, röm. | 1511-122183    | 1        |
| Taoasis   | Kamillenöl, röm. | 1638-123706    | 1        |
| Taoasis   | Kamillenöl, röm. | 1850119-121467 | 1        |
| Taoasis   | Kamillenöl, röm. | 8941-125875    | 1        |
| Taoasis   | Kamillenöl, röm. | 1930-126600    | 7        |
| Taoasis   | Kamillenöl, röm. | 2033-3091      | 5        |

- 5921 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2850 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kamillenöl, röm.* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 140             | 0              | 23 905          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 70              | 10             | 20 501          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 19              | 0              | 5921            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9600 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 87,5000 % (> 83,7500 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7702 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Ysopöl             | 33,89                  | —                              |
| Salbeiöl           | 36,20                  | —                              |
| Rosmarin Campheröl | 49,42                  | —                              |
| Cistrosenöl        | 53,95                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31254     | 31254              | 0,00                      | 36,19                           |
| 31686     | 31686              | 0,00                      | 37,24                           |
| 33989     | 33989              | 0,00                      | 33,89                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Karottensamenöl</b>                                          |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31555-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Karottensamenöl; Oleum daucus carota

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Karottensamenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz        | Typ A | Typ B | Typ C |
|-----------------|-------|-------|-------|
| Karottensamenöl | 3     | 2     | 0     |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Karottensamenöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Karottensamenöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz        | Charge              | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------|---------------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Karottensamenöl | 937-117443          | 31555     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Karottensamenöl | 1775-125361BAG90451 | 32812     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Karottensamenöl | 3496IN-K08          | 34282     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Karottensamenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 905 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Karottensamenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz        | Charge               | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------|----------------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Karottensamenöl | 26058-119083BAG90451 | 31636     | 60       |
| Taoasis   | Karottensamenöl | 2037                 | 33995     | 40       |
| Taoasis   | Karottensamenöl | 1775-125361BAG90451  | 33203     | 40       |



- 20 441 Spektren aus insgesamt 437 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Karottensamenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5940 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2859 Chargen von 144 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Karottensamenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Karottensamenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 140             | 0              | 23 905          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 140             | 0              | 20 441          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 5940            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Karottensamenöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9600 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9441 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7926 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Karottensamenöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz         | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------|------------------------|--------------------------------|
| Majoranöl        | 22,67                  | —                              |
| Teebaumöl        | 27,28                  | —                              |
| Patchouli Öl     | 40,16                  | —                              |
| Thymianöl, weiss | 48,01                  | —                              |
| Lemongrasöl      | 54,26                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Karottensamenöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31555     | 31555              | 0,00                      | 35,19                           |
| 34282     | 34282              | 0,00                      | 59,22                           |
| 32812     | 32812              | 0,00                      | 64,51                           |

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 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kreuzkümmelöl**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 05.05.2020  
Berichtsnummer 30449-2020-05-05  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

### Relevante Substanznamen

Kreuzkümmelöl; Oleum cuminum cuminum

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kreuzkümmelöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz      | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------|-------|-------|-------|
| Kreuzkümmelöl | 2     | 2     | 3     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kreuzkümmelöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Kreuzkümmelöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz      | Charge                | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|-----------------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Kreuzkümmelöl | 130910-113031BAG90451 | 31141     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Kreuzkümmelöl | 51764-124375          | 32267     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Kreuzkümmelöl | 51764-124375          | 32904     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kreuzkümmelöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 925 Spektren aus insgesamt 490 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kreuzkümmelöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz      | Charge            | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------|-------------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Kreuzkümmelöl | 2016109952-127656 | 33841     | 40       |
| Taoasis   | Kreuzkümmelöl | 2016109952-128855 | 33873     | 40       |
| Taoasis   | Kreuzkümmelöl | 51764-124375      | 32266     | 40       |

- 20 461 Spektren aus insgesamt 437 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kreuzkümmelöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz      | Charge        | Spektren |
|-----------|---------------|---------------|----------|
| Taoasis   | Kreuzkümmelöl | 121217-111221 | 1        |
| Taoasis   | Kreuzkümmelöl | 24081-106027  | 1        |
| Taoasis   | Kreuzkümmelöl | 104723-298    | 1        |

- 5937 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2856 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kreuzkümmelöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kreuzkümmelöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 120             | 0              | 23 925          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 120             | 0              | 20 461          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 2               | 1              | 5937            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Kreuzkümmelöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9601 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9442 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7896 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Kreuzkümmelöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz  | Abstand im<br>Hauptmodell | Abstand im<br>Zweite-Stufe-Modell |
|-----------|---------------------------|-----------------------------------|
| Majoranöl | 132,66                    | –                                 |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Kreuzkümmelöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 32904     | 32904                  | 0,00                         | 148,11                             |
| 31141     | 31141                  | 0,00                         | 145,38                             |
| 32267     | 32267                  | 0,00                         | 142,90                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **La Roche-Posay Cold Cream Naturel**  
Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)**  
Berichtsdatum **05.05.2020**  
Berichtsnummer **30829-2020-05-05**  
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**  
**Weißeritzstraße 3**  
**01067 Dresden**  
**Germany**

### Relevante Substanznamen

La Roche-Posay Cold Cream Naturel

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz                          | Typ A | Typ B | Typ C |
|-----------------------------------|-------|-------|-------|
| La Roche-Posay Cold Cream Naturel | 3     | 2     | 4     |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant      | Substanz            | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|----------------|---------------------|--------|-----------|----------|------------|
| La Roche-Posay | La Roche-Posay C... | 54J01P | 30829     | 40       | entfällt   |
| La Roche-Posay | La Roche-Posay C... | 54K31P | 31074     | 40       | entfällt   |
| La Roche-Posay | La Roche-Posay C... | 54LN1P | 31765     | 60       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 905 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant      | Substanz                        | Charge | Proben-ID | Spektren |
|----------------|---------------------------------|--------|-----------|----------|
| La Roche-Posay | La Roche-Posay Cold Cream Na... | 54M51P | 33262     | 40       |
| La Roche-Posay | La Roche-Posay Cold Cream Na... | 54P61P | 33984     | 40       |



- 20 501 Spektren aus insgesamt 438 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                  | Substanz                        | Charge    | Spektren |
|----------------------------|---------------------------------|-----------|----------|
| La Roche-Posay             | La Roche-Posay Cold Cream Na... | 54M11P    | 1        |
| La Roche-Posay             | La Roche-Posay Cold Cream Na... | 54M91P    | 1        |
| La Roche-Posay             | La Roche-Posay Cold Cream Na... | 54M01P    | 1        |
| Mea-SanacorpWE10.02.201... | La Roche-Posay Cold Cream Na... | LOT54M91P | 1        |

- 5936 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2855 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *La Roche-Posay Cold Cream Naturel* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 140             | 0              | 23 905          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 20 501          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 4               | 0              | 5936            |

Die Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9600 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7839 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Stomahesive <sup>®</sup> Adhäsivpaste | 50,61                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30829     | 30829              | 0,00                      | 80,55                           |
| 31074     | 31074              | 0,00                      | 84,04                           |
| 31765     | 31765              | 0,00                      | 83,13                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>La Roche-Posay Toleriane</b>                                 |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30827-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

La Roche-Posay Toleriane

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz                 | Typ A | Typ B | Typ C |
|--------------------------|-------|-------|-------|
| La Roche-Posay Toleriane | 3     | 2     | 4     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant      | Substanz            | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|----------------|---------------------|--------|-----------|----------|------------|
| La Roche-Posay | La Roche-Posay T... | 54J901 | 30827     | 40       | entfällt   |
| La Roche-Posay | La Roche-Posay T... | 54K500 | 31094     | 40       | entfällt   |
| La Roche-Posay | La Roche-Posay T... | 54N201 | 32563     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 925 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant      | Substanz                 | Charge | Proben-ID | Spektren |
|----------------|--------------------------|--------|-----------|----------|
| La Roche-Posay | La Roche-Posay Toleriane | 54N600 | 32759     | 40       |
| La Roche-Posay | La Roche-Posay Toleriane | 54P401 | 33983     | 40       |

- 20 501 Spektren aus insgesamt 438 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 7 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant        | Substanz                 | Charge  | Spektren |
|------------------|--------------------------|---------|----------|
| Caelo            | La Roche-Posay Toleriane | 54J500  | 1        |
| Gehe             | La Roche-Posay Toleriane | 54P802  | 4        |
| Roche Posay/Gehe | La Roche-Posay Toleriane | 54R1011 | 1        |
| Roche/AHD        | La Roche-Posay Toleriane | 54J800  | 1        |

- 5933 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2855 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *La Roche-Posay Toleriane* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 120             | 0              | 23 925          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 20 501          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 7               | 0              | 5933            |

Die Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9601 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7764 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz                                       | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Eucerinum W/O-Grundlage                        | 17,47                  | —                              |
| Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme             | 21,42                  | —                              |
| Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio            | 22,62                  | —                              |
| DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic      | 24,00                  | —                              |
| Basiscreme Taoasis                             | 27,27                  | —                              |
| DMS <sup>®</sup> -Basiscreme Classic           | 27,28                  | —                              |
| Hans Karrer Lipocreme MikroSilber              | 27,42                  | —                              |
| Abitima <sup>®</sup> clinic Körpercreme        | 28,78                  | —                              |
| Asche Basis <sup>®</sup> Lotio                 | 28,83                  | —                              |
| Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio              | 29,46                  | —                              |
| Lipoderm <sup>®</sup> Lotion                   | 30,10                  | —                              |
| Dimeticon-Salbe 10% SR                         | 34,68                  | —                              |
| Asche Basis <sup>®</sup> Creme                 | 35,21                  | —                              |
| Neribas <sup>®</sup> Creme                     | 39,68                  | —                              |
| Hans Karrer Lipolotion MikroSilber             | 41,51                  | —                              |
| Linola <sup>®</sup> Hautmilch                  | 42,11                  | —                              |
| Neuroderm <sup>®</sup> Pflege Lotio            | 42,23                  | —                              |
| DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic Plus | 42,83                  | —                              |
| Excipial <sup>®</sup> Hydrocreme               | 50,36                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30827     | 30827              | 0,00                      | 31,12                           |
| 31094     | 31094              | 0,00                      | 24,96                           |
| 32563     | 32563              | 0,00                      | 30,13                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe

mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Lachsöl</b>                                                  |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 33088-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Lachsöl

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lachsöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz | Typ A | Typ B | Typ C |
|----------|-------|-------|-------|
| Lachsöl  | 2     | 1     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Lachsöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lachsöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|--------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Lachsöl  | 170345 | 33088     | 40       | 20170213*  |
| Caelo     | Lachsöl  | 173079 | 34225     | 40       | 20171116*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lachsöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 965 Spektren aus insgesamt 490 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lachsöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

| Lieferant | Substanz | Charge | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|--------|-----------|----------|
| Caelo     | Lachsöl  | 182524 | 34341     | 40       |

- 20 541 Spektren aus insgesamt 439 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lachsöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5940 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2859 Chargen von 144 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lachsöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lachsöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 80              | 0              | 23 965          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 20 541          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 5940            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Lachsöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9604 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9447 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7926 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Lachsöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz        | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------|------------------------|--------------------------------|
| Arganöl         | 48,01                  | –                              |
| Balm Bio Nature | 53,85                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Lachsöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 33088     | 33088              | 0,00                      | 44,89                           |
| 34225     | 34225              | 0,00                      | 50,99                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Latschenkiefernöl</b>                                        |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31542-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Latschenkiefernöl; Oleum pini pumilionis; Pini pumilionis aetherolum

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz          | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------|-------|-------|-------|
| Latschenkiefernöl | 4     | 3     | 5     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz          | Charge       | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------------|--------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Latschenkiefernöl | 586-116867   | 31542     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Latschenkiefernöl | 25599-120877 | 31689     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Latschenkiefernöl | 8783-127273  | 32937     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Latschenkiefernöl | 11148-1980   | 34109     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 845 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz          | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------------|-------------|-----------|----------|
| Primavera | Latschenkiefernöl | 00386M26    | 34377     | 40       |
| Taoasis   | Latschenkiefernöl | 8783-125163 | 32811     | 40       |
| Taoasis   | Latschenkiefernöl | 13260-3453  | 34290     | 40       |

- 20 461 Spektren aus insgesamt 437 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 11 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz          | Charge      | Spektren |
|-----------|-------------------|-------------|----------|
| Taoasis   | Latschenkiefernöl | 8238-124968 | 1        |
| Taoasis   | Latschenkiefernöl | 6635-122703 | 1        |
| Taoasis   | Latschenkiefernöl | 8238-126318 | 1        |
| Taoasis   | Latschenkiefernöl | 8783-125163 | 5        |
| Taoasis   | Latschenkiefernöl | 8783-127332 | 2        |
| Taoasis   | Latschenkiefernöl | 11148-1980  | 1        |

- 5929 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2853 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Latschenkiefernöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 200             | 0              | 23 845          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 104             | 16             | 20 461          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 8               | 3              | 5929            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9599 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9442 %) | 86,6667 % (> 84,1667 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7728 %) | k.A. (k.A.)              |



Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz         | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------|------------------------|--------------------------------|
| Spearmintöl      | 20,06                  | —                              |
| Angelikawurzelöl | 26,42                  | —                              |
| Zirbelkieferöl   | 34,06                  | —                              |
| Fichtennadelöl   | 36,25                  | —                              |
| Wacholderbeeröl  | 38,70                  | —                              |
| Kiefernadelöl    | 44,03                  | —                              |
| Weißtannenöl     | 44,18                  | —                              |
| Ingweröl         | 45,36                  | —                              |
| Cistrosenöl      | 48,50                  | —                              |
| Citronenöl       | 52,64                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Latschenkiefernöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenzproben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31542     | 31542             | 0,00                      | 34,06                           |
| 31689     | 31689             | 0,00                      | 34,62                           |
| 32937     | 32937             | 0,00                      | 40,25                           |
| 34109     | 34109             | 0,00                      | 34,36                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR



bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Lemongrasöl**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 05.05.2020  
Berichtsnummer 30661-2020-05-05  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

### Relevante Substanznamen

Lemongrasöl; Cymbopogonis aetheroleum; Lemongrass bio

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz    | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------|-------|-------|-------|
| Lemongrasöl | 4     | 3     | 16    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz    | Charge        | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------|---------------|-----------|----------|------------|
| Bombastus | Lemongrasöl | 263571        | 30661     | 40       | entfällt   |
| Bombastus | Lemongrasöl | 278923        | 31185     | 40       | entfällt   |
| Bombastus | Lemongrasöl | 278526        | 31187     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Lemongrasöl | 130930-116754 | 31549     | 60       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 865 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz    | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------|-------------|-----------|----------|
| Bombastus | Lemongrasöl | 294338      | 33012     | 40       |
| Primavera | Lemongrasöl | 00536M26    | 34370     | 40       |
| Taoasis   | Lemongrasöl | 1448-127048 | 32977     | 40       |

- 20 461 Spektren aus insgesamt 437 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 16 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 16 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant          | Substanz    | Charge         | Spektren |
|--------------------|-------------|----------------|----------|
| Bombastus          | Lemongrasöl | 270423         | 1        |
| Bombastus          | Lemongrasöl | 308065         | 1        |
| Primavera          | Lemongrasöl | 11401144       | 1        |
| Primavera/Sanacorp | Lemongrasöl | 484A25         | 1        |
| Taoasis            | Lemongrasöl | 13131-112982   | 1        |
| Taoasis            | Lemongrasöl | 532897-111140  | 1        |
| Taoasis            | Lemongrasöl | 8911011-121890 | 1        |
| Taoasis            | Lemongrasöl | FFL457-123568  | 1        |
| Taoasis            | Lemongrasöl | 130930-115336  | 1        |
| Taoasis            | Lemongrasöl | 18988-125876   | 1        |
| Taoasis            | Lemongrasöl | 1663-125423    | 1        |
| Taoasis            | Lemongrasöl | 1448-126624    | 1        |
| Taoasis            | Lemongrasöl | 1448-128742    | 1        |
| Taoasis            | Lemongrasöl | 1777-2776      | 1        |
| Taoasis            | Lemongrasöl | 1448-507       | 1        |
| Taoasis            | Lemongrasöl | 6093-6119      | 1        |

- 5924 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2843 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lemongrasöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 180             | 0              | 23 865          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 119             | 1              | 20 461          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 16              | 0              | 5924            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9599 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9442 %) | 99,1667 % (> 96,6667 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7709 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Karottensamenöl    | 30,44                  | —                              |
| Patchouli Öl       | 31,45                  | —                              |
| Zypressenöl        | 32,71                  | —                              |
| Immortelleöl       | 33,98                  | —                              |
| Majoranöl          | 35,74                  | —                              |
| Teebaumöl          | 40,53                  | —                              |
| Myrtenöl           | 40,77                  | —                              |
| Ingweröl           | 42,14                  | —                              |
| Melissenöl         | 47,10                  | —                              |
| Vetiver Bourbon Öl | 49,14                  | —                              |
| Cistrosenöl        | 53,42                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30661     | 30661              | 0,00                      | 41,32                           |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-<br/>proben-ID</b> | <b>Abstand zur<br/>Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur<br/>nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|
| 31185            | 31185                          | 0,00                                 | 34,06                                      |
| 31549            | 31549                          | 0,00                                 | 39,28                                      |
| 31187            | 31187                          | 0,00                                 | 31,45                                      |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Liniment-Salben</b>                                          |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30731-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Liniment-Salben; Amciderm<sup>®</sup> Basiscreme; Excipial<sup>®</sup> U Hydrolotio; Linola<sup>®</sup> Creme; Linola<sup>®</sup> Ö/W-Creme; Linola<sup>®</sup> Sept; Nourivan<sup>™</sup> Antiox

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz                           | Typ A | Typ B | Typ C |
|------------------------------------|-------|-------|-------|
| Amciderm <sup>®</sup> Basiscreme   | 2     | 2     | 0     |
| Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | 4     | 2     | 14    |
| Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 3     | 2     | 71    |
| Linola <sup>®</sup> Sept           | 3     | 1     | 0     |
| Nourivan <sup>™</sup> Antiox       | 3     | 0     | 1     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant     | Substanz                        | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|---------------|---------------------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Almirall      | Amciderm <sup>®</sup> Basic...  | 313311           | 31509     | 60       | entfällt   |
| Almirall      | Amciderm <sup>®</sup> Basic...  | 313311           | 31628     | 75       | entfällt   |
| Almirall      | Amciderm <sup>®</sup> Basic...  | 650341           | 33502     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma | Excipial <sup>®</sup> U Hydr... | M016             | 30731     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma | Excipial <sup>®</sup> U Hydr... | M063             | 31073     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma | Excipial <sup>®</sup> U Hydr... | N013             | 31279     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma | Excipial <sup>®</sup> U Hydr... | R014             | 31536     | 60       | entfällt   |
| Dr. Wolff     | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme   | 238482           | 30834     | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff     | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme   | 334010           | 31133     | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff     | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme   | 432480           | 31312     | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff     | Linola <sup>®</sup> Sept        | 334080           | 31079     | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff     | Linola <sup>®</sup> Sept        | 509361           | 31856     | 60       | entfällt   |
| Dr. Wolff     | Linola <sup>®</sup> Sept        | 707990           | 34126     | 40       | entfällt   |
| Fagron        | Nourivan <sup>TM</sup> Antiox   | 14C11-T09-010959 | 31495     | 60       | entfällt   |
| Fagron        | Nourivan <sup>TM</sup> Antiox   | 1503258          | 31958     | 45       | entfällt   |
| Fagron        | Nourivan <sup>TM</sup> Antiox   | 1703842          | 33789     | 30       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 750 Spektren von 16 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 15 verschiedenen Chargen.
- 23 295 Spektren aus insgesamt 478 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup>

gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 425 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant     | Substanz                           | Charge  | Proben-ID          | Spektren |
|---------------|------------------------------------|---------|--------------------|----------|
| Almirall      | Amciderm <sup>®</sup> Basiscreme   | 538331  | 32758              | 40       |
| Almirall      | Amciderm <sup>®</sup> Basiscreme   | 822351  | 34365              | 40       |
| Spirig Pharma | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | S061    | 33206              | 40       |
| Spirig Pharma | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | V052    | 33981              | 40       |
| Dr. Wolff     | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 610960  | 33259              | 40       |
| Dr. Wolff     | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 801520  | 34129              | 40       |
| Dr. Wolff     | Linola <sup>®</sup> Sept           | 603190  | 32760              | 40       |
| Dr. Wolff     | Linola <sup>®</sup> Sept           | 603190  | 33257              | 40       |
| Fagron        | Nourivan <sup>TM</sup> Antiox      | 1503258 | 31958 <sup>†</sup> | 15       |
| Fagron        | Nourivan <sup>TM</sup> Antiox      | 1503258 | 32778              | 40       |
| Fagron        | Nourivan <sup>TM</sup> Antiox      | 1503258 | 32822              | 40       |
| Fagron        | Nourivan <sup>TM</sup> Antiox      | 1703842 | 33789 <sup>†</sup> | 10       |

- 20156 Spektren aus insgesamt 431 Chargen von 199 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 154 Spektren von 55 *Apo-Ident*-Kunden aus 91 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 86 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant       | Substanz                           | Charge  | Spektren |
|-----------------|------------------------------------|---------|----------|
| Caelo           | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | L0TR092 | 1        |
| Galderma        | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | L0TR054 | 1        |
| Galderma        | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | T011    | 1        |
| Galderma        | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | 50857   | 1        |
| Galderma        | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | 1107483 | 1        |
| Galderma/Gehe   | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | 50723   | 1        |
| Galderma/Noweda | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | R054    | 1        |
| Noweda          | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | S061    | 1        |
| Phoenix/Spirig  | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | M016    | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                           | Charge          | Spektren |
|----------------------------|------------------------------------|-----------------|----------|
| PHÖNIX                     | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | V051            | 1        |
| PHÖNIX                     | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | 50593           | 1        |
| SANACORP                   | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | 172141          | 1        |
| Spirig                     | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | N013            | 1        |
| Spirig                     | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | N013            | 1        |
| Spirig Pharma              | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | N033            | 1        |
| Spirig Pharma AG/ NOWEDA   | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | LOTN022         | 1        |
| Spirig Pharma AG/Noweda    | Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio | R054            | 1        |
| AHD                        | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 437110          | 1        |
| Caelo                      | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 1111111111      | 1        |
| Caelo                      | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 704260          | 1        |
| Caelo                      | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 239181          | 1        |
| Caelo                      | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 238520          | 2        |
| Caelo                      | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 238484          | 1        |
| Caelo                      | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 330760          | 1        |
| Caelo                      | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 801630          | 2        |
| Caelo                      | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 438350          | 1        |
| Caelo                      | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 236281          | 1        |
| Caelo                      | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 238530          | 2        |
| chiesi / Noweda            | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 331460          | 1        |
| Dr. A.Wolff GmbH/Noweda    | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 707510          | 1        |
| Dr. August Wolff GmbH &... | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 170522LC/701090 | 1        |
| Dr. Wolf/GEHE              | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 437110          | 1        |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 236290          | 1        |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 238520          | 2        |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 238484          | 1        |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 233200          | 1        |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 238530          | 2        |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 431200          | 3        |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 435080          | 1        |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 435530          | 1        |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 434430          | 3        |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 437120          | 1        |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 438200          | 2        |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 504100          | 1        |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 508280          | 1        |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 505200          | 4        |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 512330          | 1        |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 602300          | 1        |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 510792          | 1        |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 602190          | 3        |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 510430          | 2        |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 605419          | 1        |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 606121          | 1        |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 605410          | 2        |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 610020          | 1        |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 701090          | 1        |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 610960          | 1        |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 704260          | 2        |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 701330          | 1        |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 705810          | 1        |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 707520          | 2        |
| DR. WOLFF                  | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 234192          | 1        |
| Dr. Wolff 25.03.2013 S...  | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 236290          | 3        |
| Dr. Wolff / Sanacorp       | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 338990          | 3        |
| Dr. Wolff GmbH / Phoenix   | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 606100          | 1        |
| Dr. Wolff/Gehe             | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 431120          | 4        |
| Dr. Wolff/Gehe             | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme      | 434320          | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant              | Substanz                      | Charge  | Spektren |
|------------------------|-------------------------------|---------|----------|
| Dr. Wolff/Gehe         | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 138350  | 1        |
| Dr. Wolff/Malteser     | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 330751  | 1        |
| Dr. Wolff/Malteser     | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 333880  | 1        |
| Dr. Wolff/Malteser     | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 338990  | 1        |
| Dr. August Wolff       | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 233140  | 1        |
| Dr. August Wolff       | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 605560  | 1        |
| Dr. August Wolff       | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 607140  | 1        |
| Dr. August Wolff       | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 505560  | 1        |
| Dr. August Wolff       | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 608900  | 1        |
| Dr. August Wolff/Ebert | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 333640  | 2        |
| Dr. August Wolff/Ebert | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 431250  | 1        |
| Dr. August Wolff/Ebert | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 432970  | 1        |
| Dr. Wolff              | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 238482  | 1        |
| Dr. Wolff              | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 238530  | 1        |
| Dr. Wolff              | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 334003  | 1        |
| Dr. Wolff              | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 333640  | 1        |
| Dr. Wolff              | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 432490  | 1        |
| Dr. Wolff              | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 438200  | 1        |
| Dr. Wolff              | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 438360  | 1        |
| Dr. Wolff              | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 607140  | 1        |
| Dr. Wolff              | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 903600  | 1        |
| Dr. Wolff/ Anzag       | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 234193  | 1        |
| Dr. Wolff/ Noweda      | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 707330  | 1        |
| Dr. Wolff/ Anzag       | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 238520  | 2        |
| Dr. Wolff/Fiebig       | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 510430  | 1        |
| Dr. Wolff/Fiebig       | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 606120  | 1        |
| Dr. Wolff/Fiebig       | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 704270  | 1        |
| Dr. Wolff/Gehe         | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 238520  | 1        |
| Dr. Wolff/Gehe         | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 432490  | 2        |
| Dr. Wolff/Gehe         | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 438360  | 1        |
| Dr. Wolff/Gehe         | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 606100  | 1        |
| Dr. Wolff/Noweda       | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 233200  | 1        |
| Dr. Wolff/Noweda       | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 701090  | 1        |
| Dr. Wolff/Phoenix      | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 903600  | 1        |
| Dr. Wolff/Phoenix      | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 904680  | 1        |
| Dr. Wolff/Sanacorp     | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 701100  | 1        |
| Dr. Wolff/Sanacorp     | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 704270  | 1        |
| Euro OTC               | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 333730  | 1        |
| Galderma/ Noweda       | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 704270  | 1        |
| Krieger                | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 705810  | 1        |
| Noweda/Dr. Wolff       | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 610020  | 2        |
| Phoenix/Wolff          | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 333640  | 1        |
| wolff                  | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 434320  | 1        |
| wolff                  | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 711110  | 1        |
| Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 709750  | 1        |
| Wolff / Fiebig         | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 710650  | 1        |
| Wolff / Gehe           | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 431130  | 3        |
| Wolff/Sanacorp         | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 333630  | 2        |
| Fagron                 | Nourivan <sup>TM</sup> Antiox | 150325  | 1        |
| Dr. Wolff              | Linola <sup>®</sup> Ö/W-Creme | 432480  | 1        |
| Fagron                 | Nourivan <sup>TM</sup> Antiox | 1503258 | 3        |

- 5786 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2775 Chargen von 141 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem

Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Liniment-Salben* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 750             | 0              | 23 295          |
| Typ B | 0              | 384             | 41             | 20 024          |
| Typ C | 0              | 149             | 5              | 5785            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9597 %) | 100,0000 % (> 99,2000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9435 %) | 90,3529 % (> 89,6471 %)  |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,7886 %) | 96,7532 % (> 94,8052 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz                                          | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber                | 10,83                  | —                              |
| Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezepturgrundlage | 11,34                  | —                              |
| Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5             | 15,92                  | —                              |
| Dimeticon-Salbe 10% SR                            | 17,56                  | —                              |
| Wofacutan Waschlotion                             | 19,52                  | —                              |
| Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtsscreme        | 21,09                  | —                              |
| Basiscreme Taoasis                                | 23,41                  | —                              |
| Optiderm <sup>®</sup> Lotion                      | 30,51                  | —                              |
| Hans Karrer Lipolotion MikroSilber                | 30,79                  | —                              |
| Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme                | 32,74                  | —                              |
| Asche Basis <sup>®</sup> Lotio                    | 35,69                  | —                              |
| Eucerinum W/O-Grundlage                           | 38,19                  | —                              |
| Excipial <sup>®</sup> U10 Lipolotio               | 41,26                  | —                              |
| Fabitop <sup>®</sup> Basis Creme                  | 41,82                  | —                              |
| Fenistil <sup>®</sup> Gel                         | 43,28                  | —                              |
| DMS <sup>®</sup> -Basiscreme Classic              | 48,74                  | —                              |
| DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic         | 52,96                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31509     | 31509              | 0,00                      | 30,65                           |
| 31628     | 31628              | 0,00                      | 30,47                           |
| 33502     | 33502              | 0,00                      | 32,60                           |
| 30834     | 30834              | 0,00                      | 30,41                           |
| 31495     | 31495              | 0,00                      | 21,08                           |
| 33789     | 33789              | 0,00                      | 20,67                           |
| 30731     | 30731              | 0,00                      | 10,79                           |
| 31133     | 31133              | 0,00                      | 30,88                           |
| 31073     | 31073              | 0,00                      | 10,51                           |
| 31279     | 31279              | 0,00                      | 10,42                           |
| 31536     | 31536              | 0,00                      | 10,70                           |
| 31856     | 31856              | 0,00                      | 30,16                           |
| 31079     | 31079              | 0,00                      | 30,55                           |
| 34126     | 34126              | 0,00                      | 32,21                           |
| 31958     | 31958              | 0,00                      | 22,04                           |
| 31312     | 31312              | 0,00                      | 27,22                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                                                 |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Linola<sup>®</sup> Fett Creme / Linola<sup>®</sup> H Fett N / Alfason<sup>®</sup> Repair</b> |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                                                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30724-2020-05-05                                                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany                                 |

### Relevante Substanznamen

Linola<sup>®</sup> Fett Creme / Linola<sup>®</sup> H Fett N / Alfason<sup>®</sup> Repair; Alfason<sup>®</sup> Repair; Linola<sup>®</sup> Fett; Linola<sup>®</sup> Fett Creme; Linola<sup>®</sup> H Fett N

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Linola<sup>®</sup> Fett Creme / Linola<sup>®</sup> H Fett N / Alfason<sup>®</sup> Repair* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz                       | Typ A | Typ B | Typ C |
|--------------------------------|-------|-------|-------|
| Alfason <sup>®</sup> Repair    | 4     | 1     | 11    |
| Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 4     | 3     | 24    |
| Linola <sup>®</sup> H Fett N   | 3     | 1     | 1     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Linola<sup>®</sup> Fett Creme / Linola<sup>®</sup> H Fett N / Alfason<sup>®</sup> Repair* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Linola<sup>®</sup> Fett Creme / Linola<sup>®</sup> H Fett N / Alfason<sup>®</sup> Repair* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant       | Substanz                       | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------------|--------------------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Astellas Pharma | Alfason <sup>®</sup> Repair    | 12F18/77 | 30724     | 55       | entfällt   |
| Astellas Pharma | Alfason <sup>®</sup> Repair    | 13E16/76 | 31069     | 40       | entfällt   |
| Astellas Pharma | Alfason <sup>®</sup> Repair    | 16G60/75 | 32993     | 40       | entfällt   |
| LEO Pharma GmbH | Alfason <sup>®</sup> Repair    | 17E20/75 | 33790     | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff       | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 235260   | 30771     | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff       | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 337280   | 31096     | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff       | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 611011   | 33243     | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff       | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 612211   | 33260     | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff       | Linola <sup>®</sup> H Fett N   | 333080   | 31092     | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff       | Linola <sup>®</sup> H Fett N   | 611060   | 33211     | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff       | Linola <sup>®</sup> H Fett N   | 801410   | 34128     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 455 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Linola<sup>®</sup> Fett Creme / Linola<sup>®</sup> H Fett N / Alfason<sup>®</sup> Repair*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.
- 23 590 Spektren aus insgesamt 481 Chargen von 157 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Linola<sup>®</sup> Fett Creme / Linola<sup>®</sup> H Fett N / Alfason<sup>®</sup> Repair*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant       | Substanz                       | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------------|--------------------------------|----------|-----------|----------|
| Astellas Pharma | Alfason <sup>®</sup> Repair    | 15K07/77 | 32562     | 40       |
| Dr. Wolff       | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 603820   | 32561     | 40       |
| Dr. Wolff       | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 607250   | 34125     | 40       |
| Dr. Wolff       | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 802990   | 34253     | 40       |
| Dr. Wolff       | Linola <sup>®</sup> H Fett N   | 603230   | 32560     | 40       |
| Dr. Wolff       | Linola <sup>®</sup> H Fett N   | 611060   | 33038     | 40       |

- 20 341 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 201 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 42 Spektren von 22 *Apo-Ident*-Kunden aus 36 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Linola<sup>®</sup> Fett Creme / Linola<sup>®</sup> H Fett N / Alfason<sup>®</sup> Repair*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 36 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                  | Substanz                       | Charge   | Spektren |
|----------------------------|--------------------------------|----------|----------|
| Astellas                   | Alfason <sup>®</sup> Repair    | 13H02/76 | 1        |
| GEHE                       | Alfason <sup>®</sup> Repair    | 17J11/79 | 1        |
| GEHE                       | Alfason <sup>®</sup> Repair    | 17J13/76 | 1        |
| GEHE                       | Alfason <sup>®</sup> Repair    | 17K83/75 | 1        |
| GEHE                       | Alfason <sup>®</sup> Repair    | 18EB5/75 | 1        |
| GEHE                       | Alfason <sup>®</sup> Repair    | 18I90/75 | 1        |
| Phoenix                    | Alfason <sup>®</sup> Repair    | 15/03/75 | 1        |
| Phönix                     | Alfason <sup>®</sup> Repair    | 15J09/75 | 1        |
| PHÖNIX                     | Alfason <sup>®</sup> Repair    | 17E81/75 | 2        |
| PHÖNIX                     | Alfason <sup>®</sup> Repair    | 17E77/75 | 2        |
| PHÖNIX                     | Alfason <sup>®</sup> Repair    | 17F72/75 | 1        |
| Caelo                      | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 435161   | 1        |
| Caelo                      | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 238540   | 1        |
| Caelo                      | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 438070   | 1        |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 237920   | 1        |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 333650   | 1        |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 432591   | 1        |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 437270   | 1        |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 610320   | 1        |
| Dr. Wolff                  | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 101808   | 1        |
| Dr. Wolff / Alliance He... | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 709800   | 1        |
| Dr. Wolff / Gehe           | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 337860   | 1        |
| Dr. Wolff / Anzag          | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 237710   | 1        |
| Dr. Wolff 03.12.2013Fa...  | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 337701   | 1        |
| Dr. Wolff/Phönix           | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 700310   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                       | Charge      | Spektren |
|----------------------------|--------------------------------|-------------|----------|
| Dr. Wolff/Phönix           | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 810170      | 1        |
| dr.wolff                   | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 337760      | 1        |
| dr.wolff                   | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 337770      | 1        |
| Dr.Wolff                   | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 431160      | 1        |
| Dr.Wolff                   | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 810170      | 1        |
| Dr.Wolff - Noweda          | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 808280      | 1        |
| Dr.Wolff/NOW               | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 435160      | 1        |
| Dr.Wolff/Sanacorp          | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 700320      | 1        |
| Dr.Wolff/Sanacorp          | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 704020      | 1        |
| Löwen City-Apotheke Bar... | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 231060      | 1        |
| Phönix                     | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 238540      | 1        |
| Spangro 26.02.2014         | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 337760      | 1        |
| Wolff / Wolff              | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 431190      | 1        |
| Wolff/Phönix               | Linola <sup>®</sup> Fett Creme | 337770      | 1        |
| Engel-Apotheke             | Linola <sup>®</sup> H Fett N   | 2319Q-07101 | 1        |

- 5898 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2823 Chargen von 141 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Linola<sup>®</sup> Fett Creme / Linola<sup>®</sup> H Fett N / Alfason<sup>®</sup> Repair* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Linola<sup>®</sup> Fett Creme / Linola<sup>®</sup> H Fett N / Alfason<sup>®</sup> Repair* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 455             | 0              | 23 590          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 238             | 2              | 20 324          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 38              | 4              | 5898            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Linola<sup>®</sup> Fett Creme / Linola<sup>®</sup> H Fett N / Alfason<sup>®</sup> Repair* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9597 %) | 100,0000 % (> 98,6813 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9444 %) | 99,1667 % (> 97,9167 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7682 %) | 90,4762 % (> 83,3333 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Linola® Fett Creme / Linola® H Fett N / Alfason® Repair* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz                         | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Alfason Basis Cresa <sup>®</sup> | 10,36                  | –                              |
| Dermatop <sup>®</sup> Basissalbe | 14,42                  | –                              |
| Excipial <sup>®</sup> Lipocreme  | 30,13                  | –                              |
| Lipolotio urea 5% F Körperlotion | 55,11                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Linola® Fett Creme / Linola® H Fett N / Alfason® Repair* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31092     | 31092              | 0,00                      | 17,68                           |
| 33211     | 33211              | 0,00                      | 22,02                           |
| 34128     | 34128              | 0,00                      | 24,65                           |
| 33790     | 33790              | 0,00                      | 16,92                           |
| 33243     | 33243              | 0,00                      | 22,63                           |
| 33260     | 33260              | 0,00                      | 21,79                           |
| 32993     | 32993              | 0,00                      | 15,61                           |
| 30771     | 30771              | 0,00                      | 16,47                           |
| 30724     | 30724              | 0,00                      | 20,24                           |
| 31096     | 31096              | 0,00                      | 19,13                           |
| 31069     | 31069              | 0,00                      | 8,98                            |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Lipolotio urea 5% F Körperlotion**  
Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)**  
Berichtsdatum 05.05.2020  
Berichtsnummer 30973-2020-05-05  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

### Relevante Substanznamen

Lipolotio urea 5% F Körperlotion; Allergika Lipolotio urea 5% F Körperlotion

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lipolotio urea 5% F Körperlotion* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz                         | Typ A | Typ B | Typ C |
|----------------------------------|-------|-------|-------|
| Lipolotio urea 5% F Körperlotion | 3     | 1     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Lipolotio urea 5% F Körperlotion* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lipolotio urea 5% F Körperlotion* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz            | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Allergika | Lipolotio urea 5... | 1205050  | 30973     | 80       | entfällt   |
| Allergika | Lipolotio urea 5... | 13112021 | 31766     | 60       | entfällt   |
| Allergika | Lipolotio urea 5... | 1801022  | 34362     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lipolotio urea 5% F Körperlotion*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 865 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lipolotio urea 5% F Körperlotion*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                        | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------------------------|---------|-----------|----------|
| Allergika | Lipolotio urea 5% F Körperlo... | 1502011 | 32766     | 40       |
| Allergika | Lipolotio urea 5% F Körperlo... | 1502011 | 33482     | 40       |



- 20 501 Spektren aus insgesamt 439 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lipolotio urea 5% F Körperlotion*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5940 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2859 Chargen von 144 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lipolotio urea 5% F Körperlotion* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lipolotio urea 5% F Körperlotion* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 180             | 0              | 23 865          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 20 501          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 5940            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Lipolotio urea 5% F Körperlotion* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9599 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7926 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Lipolotio urea 5% F Körperlotion* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz                                  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme Lipo   | 16,16                  | —                              |
| Dermatest Basis Salbe                     | 24,25                  | —                              |
| Allergika Nachtkerzenölcreme 20%          | 35,87                  | —                              |
| Excipial <sup>®</sup> U Lipolotio         | 39,07                  | —                              |
| Dermifant <sup>®</sup> Kindercreme        | 49,99                  | —                              |
| DMS <sup>®</sup> -Basiscreme High Classic | 65,56                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Lipolotio urea 5% F Körperlotion* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31766     | 31766              | 0,00                      | 39,85                           |
| 30973     | 30973              | 0,00                      | 30,07                           |
| 34362     | 34362              | 0,00                      | 37,73                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Lygal <sup>®</sup> Kopfsalbe N 3%                               |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31049-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Lygal<sup>®</sup> Kopfsalbe N 3%

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lygal<sup>®</sup> Kopfsalbe N 3%* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz                          | Typ A | Typ B | Typ C |
|-----------------------------------|-------|-------|-------|
| Lygal <sup>®</sup> Kopfsalbe N 3% | 2     | 2     | 3     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Lygal<sup>®</sup> Kopfsalbe N 3%* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lygal<sup>®</sup> Kopfsalbe N 3%* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                        | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------------------|--------|-----------|----------|------------|
| Taurus    | Lygal <sup>®</sup> Kopfsalbe... | 124311 | 31049     | 40       | entfällt   |
| Taurus    | Lygal <sup>®</sup> Kopfsalbe... | 143710 | 31763     | 60       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lygal<sup>®</sup> Kopfsalbe N 3%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 945 Spektren aus insgesamt 490 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lygal<sup>®</sup> Kopfsalbe N 3%*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                          | Charge | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------------------------|--------|-----------|----------|
| Taurus    | Lygal <sup>®</sup> Kopfsalbe N 3% | 160732 | 32763     | 40       |
| Taurus    | Lygal <sup>®</sup> Kopfsalbe N 3% | 181802 | 34127     | 40       |
| Taurus    | Lygal <sup>®</sup> Kopfsalbe N 3% | 160732 | 33261     | 40       |

- 20 461 Spektren aus insgesamt 438 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lygal<sup>®</sup> Kopfsalbe N 3%*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant     | Substanz                          | Charge | Spektren |
|---------------|-----------------------------------|--------|----------|
| Almirall      | Lygal <sup>®</sup> Kopfsalbe N 3% | 181908 | 1        |
| Almirall      | Lygal <sup>®</sup> Kopfsalbe N 3% | 174928 | 1        |
| Taurus Pharma | Lygal <sup>®</sup> Kopfsalbe N 3% | 134507 | 1        |

- 5937 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2856 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lygal<sup>®</sup> Kopfsalbe N 3%* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lygal<sup>®</sup> Kopfsalbe N 3%* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 100             | 0              | 23 945          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 120             | 0              | 20 461          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 3               | 0              | 5937            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Lygal<sup>®</sup> Kopfsalbe N 3%* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9602 %) | 100,0000 % (> 94,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9442 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7896 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Lygal® Kopfsalbe N 3%* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz                  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Lygal® Salbengrundlage    | 38,94                  | –                              |
| Stomahesive® Adhäsivpaste | 55,64                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Lygal® Kopfsalbe N 3%* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31049     | 31049              | 0,00                      | 38,94                           |
| 31763     | 31763              | 0,00                      | 39,02                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31014-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Lygal<sup>®</sup> Salbengrundlage

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lygal<sup>®</sup> Salbengrundlage* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz                           | Typ A | Typ B | Typ C |
|------------------------------------|-------|-------|-------|
| Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 3     | 2     | 19    |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Lygal<sup>®</sup> Salbengrundlage* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lygal<sup>®</sup> Salbengrundlage* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                        | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------------------|---------|-----------|----------|------------|
| Taurus    | Lygal <sup>®</sup> Salbengru... | 121302P | 31014     | 40       | entfällt   |
| Taurus    | Lygal <sup>®</sup> Salbengru... | 154841  | 32749     | 40       | entfällt   |
| Taurus    | Lygal <sup>®</sup> Salbengru... | 164201  | 32772     | 40       | entfällt   |
| Taurus    | Lygal <sup>®</sup> Salbengru... | 164201  | 33244     | 40       | entfällt   |
| Taurus    | Lygal <sup>®</sup> Salbengru... | 164201  | 33297     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lygal<sup>®</sup> Salbengrundlage*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 845 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lygal<sup>®</sup> Salbengrundlage*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                           | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------------------|---------|-----------|----------|
| Almirall  | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 174104  | 33988     | 40       |
| Taurus    | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 124904P | 31704     | 60       |



- 20 481 Spektren aus insgesamt 438 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 45 Spektren von 19 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lygal*<sup>®</sup> *Salbengrundlage*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 18 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                  | Substanz                           | Charge   | Spektren |
|----------------------------|------------------------------------|----------|----------|
| Almiral / Gehe             | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 175007   | 4        |
| Almiral / Gehe             | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 182905   | 2        |
| Almiral / Phönix           | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 174106   | 1        |
| Almirall                   | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 175007   | 1        |
| Almirall                   | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 174106   | 2        |
| Almirall                   | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 175008   | 1        |
| Almirall                   | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 182002   | 1        |
| Almirall / Gehe            | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 175008   | 2        |
| almirall/gehe              | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 174106   | 1        |
| Almirall/Noweda            | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 175008   | 1        |
| Almirall/Noweda            | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 182903   | 1        |
| Caelo                      | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 174106   | 1        |
| Caelo                      | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 141601P  | 1        |
| Caelo                      | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 182903   | 1        |
| Finteler Apotheke          | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 1704011  | 1        |
| Phoenix WE: 08.11.17 20... | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 172803_2 | 1        |
| TAUROS PHARMA              | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 124803   | 1        |
| TAUROS PHARMA              | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 141601P  | 1        |
| Taurus                     | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 124803   | 2        |
| Taurus                     | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 133401T  | 2        |
| Taurus                     | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 141601T  | 1        |
| Taurus                     | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 133402   | 1        |
| Taurus                     | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 141603   | 2        |
| Taurus                     | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 18121705 | 1        |
| Taurus / Gehe              | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 1704011  | 1        |
| Taurus Pharma              | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 133401T  | 2        |
| Taurus Pharma              | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 133401P  | 1        |
| TAURUS PHARMA              | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 141602T  | 1        |
| TAURUS PHARMA              | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 154841   | 1        |
| Taurus Pharma / Gehe       | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 133401T  | 1        |
| Taurus Pharma GmbH         | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 164803   | 1        |
| Taurus Pharma GmbH         | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 172803_2 | 1        |
| Taurus / Phönix            | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 133401T  | 1        |
| Taurus/Phönix              | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage | 154841   | 1        |
| TAUROS PHARMA              | Lygal <sup>®</sup> Salbengrundlage |          | 1        |

- 5895 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2839 Chargen von 143 weiteren Substanzen.

Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lygal® Salbengrundlage* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lygal® Salbengrundlage* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 200             | 0              | 23 845          |
| Typ B | 0              | 100             | 0              | 20 481          |
| Typ C | 0              | 43              | 2              | 5895            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Lygal® Salbengrundlage* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9599 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9442 %) | 100,0000 % (> 94,0000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,7681 %) | 95,5556 % (> 88,8889 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Lygal® Salbengrundlage* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz                  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Lygal® Kopfsalbe N 3%     | 20,11                  | —                              |
| Stomahesive® Adhäsivpaste | 38,87                  | —                              |
| Asche Basis® Fettsalbe    | 104,32                 | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Lygal® Salbengrundlage* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 32772     | 32772              | 0,00                      | 31,43                           |
| 33297     | 33297              | 0,00                      | 23,65                           |
| 32749     | 32749              | 0,00                      | 26,08                           |
| 31014     | 31014              | 0,00                      | 21,74                           |
| 33244     | 33244              | 0,00                      | 27,85                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Majoranöl</b>                                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30454-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Majoranöl; Majoranae aetheroleum; Oleum Majoranae

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz  | Typ A | Typ B | Typ C |
|-----------|-------|-------|-------|
| Majoranöl | 5     | 1     | 19    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz  | Charge                | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|-----------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Majoranöl | 16170005              | 32819     | 40       | entfällt   |
| Caelo     | Majoranöl | 190992                | 34436     | 40       | 20190410*  |
| Taoasis   | Majoranöl | 130312-111991BAG90451 | 31137     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Majoranöl | 3701004-121123        | 32067     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Majoranöl | 1700187-3444          | 34275     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 23 825 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

| Lieferant | Substanz  | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------|-------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Majoranöl | 1838-125624 | 32478     | 40       |
| Caelo     | Majoranöl | 16170005    | 32919     | 40       |

- 20 501 Spektren aus insgesamt 438 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 32 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 19 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant    | Substanz  | Charge         | Spektren |
|--------------|-----------|----------------|----------|
| Bombastus    | Majoranöl | 278279         | 1        |
| Caelo        | Majoranöl | 13121301       | 1        |
| Caelo        | Majoranöl | 12041602       | 7        |
| Caelo        | Majoranöl | 15051505       | 1        |
| Caelo        | Majoranöl | 13041603       | 2        |
| Caelo        | Majoranöl | 13041606       | 1        |
| Caelo        | Majoranöl | 14198304       | 1        |
| Caelo        | Majoranöl | 13041601       | 1        |
| Taoasis      | Majoranöl | 29293-98717    | 1        |
| Taoasis      | Majoranöl | 130312-111870  | 1        |
| Taoasis      | Majoranöl | 130312-111347  | 1        |
| Taoasis      | Majoranöl | 130910-117430  | 1        |
| Taoasis      | Majoranöl | 130910-116960  | 1        |
| Taoasis      | Majoranöl | 3701004-119994 | 2        |
| Taoasis      | Majoranöl | 1631-122347    | 1        |
| Taoasis      | Majoranöl | 1631-124621    | 1        |
| Taoasis      | Majoranöl | 1838-127470    | 3        |
| Taoasis      | Majoranöl | 1987-1387      | 3        |
| Taoasis      | Majoranöl | 1987-767       | 1        |
| Taoasis/Gehe | Majoranöl | 29293-98717    | 1        |

- 5908 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2840 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Majoranöl* geprüft

und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 220             | 0              | 23 825          |
| Typ B | 0              | 80              | 0              | 20 501          |
| Typ C | 0              | 31              | 1              | 5908            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9599 %) | 100,0000 % (> 97,2727 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,7687 %) | 96,8750 % (> 87,5000 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz        | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------|------------------------|--------------------------------|
| Karottensamenöl | 22,65                  | –                              |
| Teebaumöl       | 26,47                  | –                              |
| Zypressenöl     | 63,42                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:



| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 31137     | 31137                  | 0,00                         | 66,52                              |
| 32067     | 32067                  | 0,00                         | 41,58                              |
| 34275     | 34275                  | 0,00                         | 69,00                              |
| 32819     | 32819                  | 0,00                         | 52,41                              |
| 34436     | 34436                  | 0,00                         | 45,25                              |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Mandarinenöl, grün**  
Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)**  
Berichtsdatum **05.05.2020**  
Berichtsnummer **33798-2020-05-05**  
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**  
**Weißeritzstraße 3**  
**01067 Dresden**  
**Germany**

### Relevante Substanznamen

Mandarinenöl, grün

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mandarinenöl, grün* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz           | Typ A | Typ B | Typ C |
|--------------------|-------|-------|-------|
| Mandarinenöl, grün | 2     | 2     | 1     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Mandarinenöl, grün* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Mandarinenöl, grün* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz           | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Primavera | Mandarinenöl, grün | 00431E25 | 33798     | 40       | entfällt   |
| Primavera | Mandarinenöl, grün | 00381H25 | 33806     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mandarinenöl, grün*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 965 Spektren aus insgesamt 490 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mandarinenöl, grün*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz           | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------|----------|-----------|----------|
| Primavera | Mandarinenöl, grün | 00425M25 | 33960     | 40       |
| Primavera | Mandarinenöl, grün | 00350J26 | 34397     | 40       |

- 20 501 Spektren aus insgesamt 438 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mandarinenöl, grün*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz           | Charge      | Spektren |
|-----------|--------------------|-------------|----------|
| Taoasis   | Mandarinenöl, grün | 110776-2806 | 1        |

- 5939 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2858 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Mandarinenöl, grün* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mandarinenöl, grün* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 80              | 0              | 23 965          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 20 501          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 1               | 0              | 5939            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Mandarinenöl, grün* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9604 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8359 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Mandarinenöl, grün* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz         | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------|------------------------|--------------------------------|
| Citronenöl       | 25,42                  | —                              |
| Limettenöl       | 29,21                  | —                              |
| Grapefruitöl Bio | 37,12                  | —                              |
| Orangenöl        | 50,22                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Mandarinenöl, grün* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 33798     | 33798              | 0,00                      | 24,87                           |
| 33806     | 33806              | 0,00                      | 25,26                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Manukaöl**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 05.05.2020  
Berichtsnummer 31545-2020-05-05  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

### Relevante Substanznamen

Manukaöl; Oleum leptospermum scoparium

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Manukaöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz | Typ A | Typ B | Typ C |
|----------|-------|-------|-------|
| Manukaöl | 3     | 2     | 10    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Manukaöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Manukaöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge       | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|--------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Manukaöl | 1235-116650  | 31545     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Manukaöl | 14286-119821 | 31655     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Manukaöl | 83579-2408   | 33994     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Manukaöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 885 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Manukaöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge       | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|--------------|-----------|----------|
| Primavera | Manukaöl | 00476A27     | 34390     | 40       |
| Taoasis   | Manukaöl | 42798-125299 | 32799     | 40       |
| Taoasis   | Manukaöl | 42798-125299 | 33198     | 40       |



- 20 461 Spektren aus insgesamt 438 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 19 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Manukaöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant         | Substanz | Charge       | Spektren |
|-------------------|----------|--------------|----------|
| Taoasis           | Manukaöl | 36968-121509 | 1        |
| Taoasis           | Manukaöl | 23694-122415 | 1        |
| Taoasis           | Manukaöl | 23694-123569 | 1        |
| Taoasis           | Manukaöl | 42798-125299 | 3        |
| Taoasis           | Manukaöl | 65261-127051 | 1        |
| Taoasis           | Manukaöl | 42798-126332 | 2        |
| Taoasis           | Manukaöl | 83579-2220   | 4        |
| Taoasis           | Manukaöl | 96134-2927   | 3        |
| Taoasis           | Manukaöl | 2501-3536    | 1        |
| Taoasis           | Manukaöl | 96134-2223   | 1        |
| Canea Pharma GmbH | Manukaöl |              | 1        |

- 5921 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2848 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Manukaöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Manukaöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 160             | 0              | 23 885          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 120             | 0              | 20 461          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 19              | 0              | 5921            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Manukaöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9600 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9442 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,7702 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Manukaöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz                  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Vetiver Bourbon Öl        | 25,67                  | —                              |
| Cistrosenöl               | 39,71                  | —                              |
| Immortelleöl              | 43,52                  | —                              |
| Cardamom (etherisches Öl) | 45,42                  | —                              |
| Ysopöl                    | 48,34                  | —                              |
| Kreuzkümmelöl             | 49,08                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Manukaöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31545     | 31545              | 0,00                      | 34,68                           |
| 31655     | 31655              | 0,00                      | 33,92                           |
| 33994     | 33994              | 0,00                      | 25,38                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR

bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Melisse 30 % (etherisches Öl)**  
Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)**  
Berichtsdatum **05.05.2020**  
Berichtsnummer **33812-2020-05-05**  
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**  
**Weißeritzstraße 3**  
**01067 Dresden**  
**Germany**

### Relevante Substanznamen

Melisse 30 % (etherisches Öl)

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Melisse 30 % (etherisches Öl)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz                      | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------------|-------|-------|-------|
| Melisse 30 % (etherisches Öl) | 2     | 1     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Melisse 30 % (etherisches Öl)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Melisse 30 % (etherisches Öl)* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz            | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Primavera | Melisse 30 % (et... | 01029J25 | 33812     | 40       | entfällt   |
| Primavera | Melisse 30 % (et... | 00344A26 | 33962     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Melisse 30 % (etherisches Öl)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 965 Spektren aus insgesamt 490 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 30 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Melisse 30 % (etherisches Öl)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                      | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------------------------|----------|-----------|----------|
| Primavera | Melisse 30 % (etherisches Öl) | 00362G26 | 34297     | 30       |

- 20 551 Spektren aus insgesamt 439 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Melisse 30 % (etherisches Öl)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5940 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2859 Chargen von 144 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Melisse 30 % (etherisches Öl)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Melisse 30 % (etherisches Öl)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 80              | 0              | 23 965          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 30              | 0              | 20 551          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 5940            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Melisse 30 % (etherisches Öl)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9604 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9449 %) | 100,0000 % (> 80,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7926 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Melisse 30 % (etherisches Öl)* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Petitgrainöl             | 27,24                  | —                              |
| Neroliöl                 | 31,71                  | —                              |
| Thymianöl, weiss         | 38,07                  | —                              |
| Lavendelöl               | 41,50                  | —                              |
| Korianderöl              | 44,17                  | —                              |
| Spearmintöl              | 46,47                  | —                              |
| Wacholderbeeröl          | 47,86                  | —                              |
| Kamillenöl, marokkanisch | 50,16                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Melisse 30 % (etherisches Öl)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 33812     | 33812              | 0,00                      | 27,24                           |
| 33962     | 33962              | 0,00                      | 29,93                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Melissenöl**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 05.05.2020  
Berichtsnummer 33800-2020-05-05  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

### Relevante Substanznamen

Melissenöl

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz   | Typ A | Typ B | Typ C |
|------------|-------|-------|-------|
| Melissenöl | 4     | 1     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz   | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------|----------|-----------|----------|------------|
| Primavera | Melissenöl | 00720H25 | 33800     | 40       | entfällt   |
| Primavera | Melissenöl | 00010J26 | 34298     | 30       | entfällt   |
| Primavera | Melissenöl | 00026A27 | 34404     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Melissenöl | 640      | 33831     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 150 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 895 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz   | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------|----------|-----------|----------|
| Primavera | Melissenöl | 00065E26 | 34166     | 40       |

- 20 541 Spektren aus insgesamt 439 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5940 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2859 Chargen von 144 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Melissenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 150             | 0              | 23 895          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 0               | 40             | 20 541          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 5940            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9600 %) | 100,0000 % (> 96,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9447 %) | 0,0000 % (≥ 0,0000 %)    |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7926 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Immortelleöl       | 15,44                  | —                              |
| Ingweröl           | 22,94                  | —                              |
| Lemongrasöl        | 32,92                  | —                              |
| Zedernholzöl       | 33,32                  | —                              |
| Spearmintöl        | 36,14                  | —                              |
| Zirbelkieferöl     | 36,43                  | —                              |
| Cistrosenöl        | 36,81                  | —                              |
| Zypressenöl        | 39,94                  | —                              |
| Myrtenöl           | 40,32                  | —                              |
| Citronellöl        | 44,52                  | —                              |
| Vetiver Bourbon Öl | 48,25                  | —                              |
| Majoranöl          | 48,30                  | —                              |
| Limettenöl         | 50,19                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Melissenöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 33800     | 33800              | 0,00                      | 20,58                           |
| 33831     | 33831              | 0,00                      | 20,44                           |
| 34298     | 34298              | 0,00                      | 17,85                           |
| 34404     | 34404              | 0,00                      | 17,22                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Myrrhenöl**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 05.05.2020  
Berichtsnummer 30748-2020-05-05  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

### Relevante Substanznamen

Myrrhenöl; Oleum myrrha

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz  | Typ A | Typ B | Typ C |
|-----------|-------|-------|-------|
| Myrrhenöl | 3     | 2     | 4     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz  | Charge               | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|----------------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Myrrhenöl | 30007-120958         | 31692     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Myrrhenöl | 41197-124418BAG90451 | 32271     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Myrrhenöl | 2206-2428            | 33992     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 905 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz  | Charge               | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------|----------------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Myrrhenöl | 22920-105398BAG90451 | 30748     | 40       |
| Taoasis   | Myrrhenöl | 41197-126694         | 33050     | 40       |
| Taoasis   | Myrrhenöl | 41197-126694         | 33051     | 40       |

- 20 461 Spektren aus insgesamt 438 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz  | Charge        | Spektren |
|-----------|-----------|---------------|----------|
| Taoasis   | Myrrhenöl | 2067-107953   | 1        |
| Taoasis   | Myrrhenöl | 2206-1873     | 2        |
| Taoasis   | Myrrhenöl | 17F02206-4099 | 1        |
| Taoasis   | Myrrhenöl | 2379-6234     | 1        |

- 5935 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2855 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Myrrhenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 140             | 0              | 23 905          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 79              | 41             | 20 461          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 4               | 1              | 5935            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9600 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9442 %) | 65,8333 % (> 63,3333 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7804 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)



Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz         | Abstand im<br>Hauptmodell | Abstand im<br>Zweite-Stufe-Modell |
|------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Orangenöl        | 49,69                     | –                                 |
| Grapefruitöl Bio | 52,87                     | –                                 |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 32271     | 32271                  | 0,00                         | 156,28                             |
| 31692     | 31692                  | 0,00                         | 112,68                             |
| 33992     | 33992                  | 0,00                         | 44,63                              |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Nelkenöl**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 05.05.2020  
Berichtsnummer 31270-2020-05-05  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

### Relevante Substanznamen

Nelkenöl; Caryophylli floris aetheroleum; Gewürznelkenöl; Oleum caryophylli

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz | Typ A | Typ B | Typ C |
|----------|-------|-------|-------|
| Nelkenöl | 4     | 1     | 7     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge         | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|----------------|-----------|----------|------------|
| Bombastus | Nelkenöl | 279132         | 31035     | 40       | entfällt   |
| Caelo     | Nelkenöl | 12380605       | 31270     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Nelkenöl | 2891012-116936 | 31557     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Nelkenöl | 1426-120481    | 31683     | 60       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 845 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|-------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Nelkenöl | 1598-124689 | 32938     | 40       |
| Taoasis   | Nelkenöl | 1598-124689 | 32940     | 40       |

- 20 501 Spektren aus insgesamt 439 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 7 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant          | Substanz | Charge   | Spektren |
|--------------------|----------|----------|----------|
| Caelo              | Nelkenöl | 15402108 | 1        |
| Caelo              | Nelkenöl | 15316102 | 1        |
| Caelo              | Nelkenöl | 17354205 | 1        |
| Caelo              | Nelkenöl | 15316103 | 1        |
| Caelo              | Nelkenöl | 15119304 | 1        |
| Primavera          | Nelkenöl | 47G24    | 1        |
| Primavera/Sanacorp | Nelkenöl | 133A25   | 1        |

- 5933 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2852 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Nelkenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 200             | 0              | 23 845          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 20 501          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 6               | 1              | 5933            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9599 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7764 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz             | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------|------------------------|--------------------------------|
| Siam-Benzoe (Lösung) | 424,71                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Nelkenöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenzproben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31557     | 31557             | 0,00                      | 424,71                          |
| 31683     | 31683             | 0,00                      | 431,61                          |
| 31270     | 31270             | 0,00                      | 442,05                          |
| 31035     | 31035             | 0,00                      | 442,15                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Neroliöl**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 05.05.2020  
Berichtsnummer 31260-2020-05-05  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

### Relevante Substanznamen

Neroliöl; Oleum citrus aurantium var. amara; Oleum neroli

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz | Typ A | Typ B | Typ C |
|----------|-------|-------|-------|
| Neroliöl | 4     | 2     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge              | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|---------------------|-----------|----------|------------|
| Primavera | Neroliöl | 00237B27            | 34406     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Neroliöl | 91029-115714        | 31260     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Neroliöl | 6142-120057BAG90451 | 31695     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Neroliöl | 0717/4-3018         | 34283     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 865 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge        | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|---------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Neroliöl | 125052-124958 | 32805     | 40       |
| Taoasis   | Neroliöl | 071704-1966   | 33993     | 40       |
| Taoasis   | Neroliöl | 125052-124958 | 33042     | 40       |

- 20 461 Spektren aus insgesamt 438 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5940 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2859 Chargen von 144 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Neroliöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 180             | 0              | 23 865          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 80             | 20 461          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 5940            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9599 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9442 %) | 33,3333 % (> 30,8333 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7926 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.



### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Korianderöl              | 32,19                  | —                              |
| Thymianöl, weiss         | 38,36                  | —                              |
| Lavendelöl               | 43,55                  | —                              |
| Kamillenöl, marokkanisch | 47,05                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31260     | 31260              | 0,00                      | 46,87                           |
| 34283     | 34283              | 0,00                      | 53,56                           |
| 34406     | 34406              | 0,00                      | 43,55                           |
| 31695     | 31695              | 0,00                      | 50,61                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme Lipo                         |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30721-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Neuroderm<sup>®</sup> Pflegecreme Lipo

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm<sup>®</sup> Pflegecreme Lipo* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz                                | Typ A | Typ B | Typ C |
|-----------------------------------------|-------|-------|-------|
| Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme Lipo | 3     | 2     | 1     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm<sup>®</sup> Pflegecreme Lipo* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm<sup>®</sup> Pflegecreme Lipo* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant    | Substanz                        | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|--------------|---------------------------------|-----------|-----------|----------|------------|
| Infectopharm | Neuroderm <sup>®</sup> Pfleg... | S031202.1 | 30721     | 40       | entfällt   |
| Infectopharm | Neuroderm <sup>®</sup> Pfleg... | S031506.1 | 31672     | 60       | entfällt   |
| Infectopharm | Neuroderm <sup>®</sup> Pfleg... | S051723.1 | 34045     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm<sup>®</sup> Pflegecreme Lipo*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 905 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm<sup>®</sup> Pflegecreme Lipo*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant    | Substanz                                | Charge    | Proben-ID | Spektren |
|--------------|-----------------------------------------|-----------|-----------|----------|
| Infectopharm | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme Lipo | S071617.2 | 32739     | 40       |
| Infectopharm | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme Lipo | S021706.1 | 33287     | 40       |

- 20 501 Spektren aus insgesamt 438 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm® Pflegecreme Lipo*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant        | Substanz                                | Charge | Spektren |
|------------------|-----------------------------------------|--------|----------|
| Infectopharm     | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme Lipo |        | 1        |
| Infectopharm/AHD | Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme Lipo |        | 1        |

- 5938 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2858 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm® Pflegecreme Lipo* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Neuroderm® Pflegecreme Lipo* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 140             | 0              | 23 905          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 20 501          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 2               | 0              | 5938            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm® Pflegecreme Lipo* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9600 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8012 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm® Pflegecreme Lipo* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz                         | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Lipolotio urea 5% F Körperlotion | 24,63                  | –                              |
| Dermatest Basis Salbe            | 25,09                  | –                              |
| Allergika Nachtkerzenölcreme 20% | 52,93                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm® Pflegecreme Lipo* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30721     | 30721              | 0,00                      | 30,92                           |
| 31672     | 31672              | 0,00                      | 24,47                           |
| 34045     | 34045              | 0,00                      | 30,49                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Nicotin**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 05.05.2020  
Berichtsnummer 31019-2020-05-05  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

### Relevante Substanznamen

Nicotin; (-)-Nicotin; Nikotin

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Nicotin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz | Typ A | Typ B | Typ C |
|----------|-------|-------|-------|
| Nicotin  | 3     | 1     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Nicotin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Nicotin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|-----------|-----------|----------|------------|
| Roth      | Nicotin  | 152183017 | 31019     | 20       | 1402687    |
| Roth      | Nicotin  | 194210173 | 31508     | 60       | 1410523    |
| Roth      | Nicotin  | 194210173 | 31518     | 60       | entfällt   |
| Roth      | Nicotin  | 116210173 | 31948     | 45       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 185 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nicotin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 860 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nicotin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge    | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|-----------|-----------|----------|
| Roth      | Nicotin  | 137210173 | 33291     | 40       |

- 20 541 Spektren aus insgesamt 439 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nicotin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5940 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2859 Chargen von 144 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Nicotin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Nicotin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 185             | 0              | 23 860          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 20 541          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 5940            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Nicotin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9599 %) | 100,0000 % (> 96,7568 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9447 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7926 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.



### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Nicotin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz          | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------|------------------------|--------------------------------|
| Dichloressigsäure | 153,24                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Nicotin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31019     | 31019              | 0,00                      | 169,97                          |
| 31508     | 31508              | 0,00                      | 168,64                          |
| 31518     | 31518              | 0,00                      | 168,96                          |
| 31948     | 31948              | 0,00                      | 169,57                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Orangen-Aroma</b>                                            |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31190-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Orangen-Aroma

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Orangen-Aroma* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz      | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------|-------|-------|-------|
| Orangen-Aroma | 4     | 6     | 44    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Orangen-Aroma* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Orangen-Aroma* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz      | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Orangen-Aroma | 13123307         | 31190     | 40       | entfällt   |
| Caelo     | Orangen-Aroma | 13406108         | 31402     | 40       | entfällt   |
| Caelo     | Orangen-Aroma | 163470           | 33100     | 40       | 20161221*  |
| Fagron    | Orangen-Aroma | 13H23-B41-295530 | 31510     | 60       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Orangen-Aroma*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 865 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Orangen-Aroma*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

| Lieferant | Substanz      | Charge | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------|--------|-----------|----------|
| Caelo     | Orangen-Aroma | 162063 | 32331     | 40       |
| Caelo     | Orangen-Aroma | 173005 | 33881     | 40       |
| Caelo     | Orangen-Aroma | 180831 | 34076     | 40       |
| Caelo     | Orangen-Aroma | 182057 | 34224     | 40       |
| Caelo     | Orangen-Aroma | 183261 | 34323     | 40       |
| Caelo     | Orangen-Aroma | 190933 | 34629     | 40       |

- 20 341 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 130 Spektren von 69 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Orangen-Aroma*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 44 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant      | Substanz      | Charge   | Spektren |
|----------------|---------------|----------|----------|
| Allergika/Kehr | Orangen-Aroma | 16056107 | 1        |
| Audor Pharma   | Orangen-Aroma | 15215409 | 1        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 23051201 | 1        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 25031304 | 1        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 12216712 | 2        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 12356503 | 2        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 13330206 | 1        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 13406104 | 1        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 14150707 | 4        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 14352904 | 3        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 15215402 | 3        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 15215403 | 2        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 15215410 | 1        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 16056105 | 7        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 16206301 | 2        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 16056108 | 1        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 16347005 | 9        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 17055104 | 1        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 17055103 | 1        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 17055110 | 1        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 17300509 | 4        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 18205701 | 4        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 14150706 | 4        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 18326103 | 10       |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 17300507 | 6        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 18083103 | 7        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 14150714 | 1        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 19093301 | 1        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 18205702 | 1        |
| Caelo          | Orangen-Aroma | 14352903 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz      | Charge           | Spektren |
|----------------------------|---------------|------------------|----------|
| Caelo                      | Orangen-Aroma | 15215401         | 1        |
| Caelo                      | Orangen-Aroma | 17300501         | 3        |
| Caelo                      | Orangen-Aroma | 12356502         | 1        |
| Caelo                      | Orangen-Aroma | 13123305         | 2        |
| Caelo                      | Orangen-Aroma | 13406101         | 2        |
| Caelo                      | Orangen-Aroma | 15215408         | 4        |
| Caelo                      | Orangen-Aroma | 19093307         | 1        |
| Caelo                      | Orangen-Aroma | 160566107        | 1        |
| Caelo                      | Orangen-Aroma | 14352906         | 2        |
| Caelo                      | Orangen-Aroma | 16056107         | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Orangen-Aroma | 18083103         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH / ... | Orangen-Aroma | 16347005         | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH/ San... | Orangen-Aroma | 17300501         | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH/ San... | Orangen-Aroma | 19093301         | 1        |
| Euro OTC                   | Orangen-Aroma | 17055103         | 1        |
| Fagron                     | Orangen-Aroma | 17A30-B02-335197 | 1        |
| Fagron                     | Orangen-Aroma | 17300507         | 1        |
| Gehe                       | Orangen-Aroma | 18326108         | 1        |
| GEHE                       | Orangen-Aroma | 17300507         | 1        |
| Caelo                      | Orangen-Aroma | 13123309         | 1        |
| Caelo                      | Orangen-Aroma | 13330207         | 1        |
| Caelo                      | Orangen-Aroma | 14150703         | 1        |
| Phoenix                    | Orangen-Aroma | 17300509         | 3        |
| Phoenix                    | Orangen-Aroma | 18326103         | 2        |
| Phönix                     | Orangen-Aroma | 18083103         | 1        |
| Phönix 17.1.19             | Orangen-Aroma | 18083103         | 1        |
| Sanacorp                   | Orangen-Aroma | 12356503         | 1        |
| Fagron                     | Orangen-Aroma | 14352904         | 1        |
| Caelo                      | Orangen-Aroma | 13406108         | 2        |
| Caelo                      | Orangen-Aroma |                  | 1        |

- 5810 Spektren von 529 *Apo-Ident*-Kunden aus 2813 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Orangen-Aroma* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Orangen-Aroma* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 180             | 0              | 23 865          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 240             | 0              | 20 341          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 128             | 2              | 5810            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Orangen-Aroma* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9599 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9441 %) | 100,0000 % (> 97,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7671 %) | 98,4615 % (> 96,1538 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Orangen-Aroma* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz                    | Abstand im<br>Hauptmodell | Abstand im<br>Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Ethanol 70% rein / vergällt | 35,78                     | –                                 |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Orangen-Aroma* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 33100     | 33100                  | 0,00                         | 62,15                              |
| 31510     | 31510                  | 0,00                         | 107,90                             |
| 31190     | 31190                  | 0,00                         | 59,68                              |
| 31402     | 31402                  | 0,00                         | 59,92                              |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Palmarosaöl Bio**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 05.05.2020  
Berichtsnummer 30597-2020-05-05  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

### Relevante Substanznamen

Palmarosaöl Bio; Oleum cymbopogon martinii; Oleum palmarosae

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz        | Typ A | Typ B | Typ C |
|-----------------|-------|-------|-------|
| Palmarosaöl Bio | 3     | 3     | 3     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz        | Charge         | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------|----------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Palmarosaöl Bio | 2461021-121891 | 31828     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Palmarosaöl Bio | 4941003-126708 | 33043     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Palmarosaöl Bio | 2141-3447      | 34289     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 905 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz        | Charge               | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------|----------------------|-----------|----------|
| Primavera | Palmarosaöl Bio | 00500L26             | 34366     | 40       |
| Taoasis   | Palmarosaöl Bio | 17524-105015BAG90451 | 30597     | 40       |
| Taoasis   | Palmarosaöl Bio | 104704-129227        | 33856     | 40       |
| Taoasis   | Palmarosaöl Bio | 17524-105015BAG90451 | 30671     | 40       |
| Taoasis   | Palmarosaöl Bio | 4941003-126708       | 33044     | 40       |



- 20 381 Spektren aus insgesamt 436 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant             | Substanz        | Charge        | Spektren |
|-----------------------|-----------------|---------------|----------|
| Taoasis               | Palmarosaöl Bio | 121018-111094 | 1        |
| Taoasis               | Palmarosaöl Bio | 121018-111872 | 2        |
| Taoasis GmbH/ Taoasis | Palmarosaöl Bio | 2587-7434     | 1        |
| Taoasis/Taoasis       | Palmarosaöl Bio | 121018-111872 | 1        |

- 5935 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2856 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Palmarosaöl Bio* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 140             | 0              | 23 905          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 200             | 0              | 20 381          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 5               | 0              | 5935            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9600 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9441 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7804 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz  | Abstand im<br>Hauptmodell | Abstand im<br>Zweite-Stufe-Modell |
|-----------|---------------------------|-----------------------------------|
| Majoranöl | 96,26                     | –                                 |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 33043     | 33043                  | 0,00                         | 108,20                             |
| 31828     | 31828                  | 0,00                         | 123,65                             |
| 34289     | 34289                  | 0,00                         | 116,17                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Panthenol-Salbe Lichtenstein</b>                             |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30727-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Panthenol-Salbe Lichtenstein

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz                     | Typ A | Typ B | Typ C |
|------------------------------|-------|-------|-------|
| Panthenol-Salbe Lichtenstein | 3     | 2     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant          | Substanz            | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|--------------------|---------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Winthrop           | Panthenol-Salbe ... | 2290680H | 30727     | 40       | entfällt   |
| Winthrop           | Panthenol-Salbe ... | 2290718H | 31091     | 40       | entfällt   |
| Zentiva Pharm. ... | Panthenol-Salbe ... | EH4594   | 31764     | 60       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 905 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant           | Substanz                     | Charge | Proben-ID | Spektren |
|---------------------|------------------------------|--------|-----------|----------|
| Zentiva Pharma GmbH | Panthenol-Salbe Lichtenstein | GC5567 | 33284     | 40       |
| Zentiva Pharma GmbH | Panthenol-Salbe Lichtenstein | GD5661 | 33425     | 40       |

- 20 501 Spektren aus insgesamt 438 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5940 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2859 Chargen von 144 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Panthenol-Salbe Lichtenstein* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 140             | 0              | 23 905          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 20 501          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 5940            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9600 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7926 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz                          | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| La Roche-Posay Cold Cream Naturel | 101,22                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30727     | 30727              | 0,00                      | 190,45                          |
| 31764     | 31764              | 0,00                      | 158,06                          |
| 31091     | 31091              | 0,00                      | 187,40                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Parfümöl Vanille</b>                                         |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30665-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Parfümöl Vanille; Oleum vanillae planifoliae; Vanilleöl; Vanille-Parfümöl

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz         | Typ A | Typ B | Typ C |
|------------------|-------|-------|-------|
| Parfümöl Vanille | 3     | 1     | 2     |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz         | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Parfümöl Vanille | 10293212 | 30665     | 40       | entfällt   |
| Caelo     | Parfümöl Vanille | 13393501 | 31191     | 40       | 1403100    |
| Caelo     | Parfümöl Vanille | 13393501 | 31400     | 40       | entfällt   |
| Caelo     | Parfümöl Vanille | 14284107 | 31786     | 60       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 865 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz         | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Parfümöl Vanille | 15316308 | 33439     | 40       |
| Caelo     | Parfümöl Vanille | 15316308 | 33440     | 40       |



- 20 501 Spektren aus insgesamt 439 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 14 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz         | Charge   | Spektren |
|-----------|------------------|----------|----------|
| Caelo     | Parfümöl Vanille | 15316308 | 12       |
| Caelo     | Parfümöl Vanille | 17054404 | 2        |

- 5926 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2857 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Parfümöl Vanille* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 180             | 0              | 23 865          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 20 501          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 14              | 0              | 5926            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9599 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7715 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz | Abstand im<br>Hauptmodell | Abstand im<br>Zweite-Stufe-Modell |
|----------|---------------------------|-----------------------------------|
| Lachsöl  | 97,59                     | –                                 |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Parfümöl Vanille* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 30665     | 30665                  | 0,00                         | 124,40                             |
| 31191     | 31191                  | 0,00                         | 121,46                             |
| 31400     | 31400                  | 0,00                         | 122,13                             |
| 31786     | 31786                  | 0,00                         | 130,61                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Patchouli Öl</b>                                             |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31547-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Patchouli Öl; Oleum pogostemon cablin

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz     | Typ A | Typ B | Typ C |
|--------------|-------|-------|-------|
| Patchouli Öl | 3     | 3     | 2     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz     | Charge        | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------|---------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Patchouli Öl | 14167204      | 31619     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Patchouli Öl | 130930-112789 | 31547     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Patchouli Öl | FFL735-123003 | 32172     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 885 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz     | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------|-------------|-----------|----------|
| Primavera | Patchouli Öl | 00475B27    | 34389     | 40       |
| Taoasis   | Patchouli Öl | 1633-126207 | 33031     | 40       |
| Taoasis   | Patchouli Öl | P29-1186    | 34113     | 40       |
| Taoasis   | Patchouli Öl | 1633-126207 | 33032     | 40       |

- 20 421 Spektren aus insgesamt 437 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz     | Charge        | Spektren |
|-----------|--------------|---------------|----------|
| Taoasis   | Patchouli Öl | 130930-116684 | 1        |
| Taoasis   | Patchouli Öl | 33474-119161  | 1        |

- 5938 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2857 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Patchouli Öl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 160             | 0              | 23 885          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 74              | 86             | 20 421          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 1               | 1              | 5938            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9600 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9441 %) | 46,2500 % (> 44,3750 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8012 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz        | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------|------------------------|--------------------------------|
| Lemongrasöl     | 23,50                  | —                              |
| Majoranöl       | 25,70                  | —                              |
| Karottensamenöl | 29,36                  | —                              |
| Teebaumöl       | 29,57                  | —                              |
| Zedernholzöl    | 33,07                  | —                              |
| Immortelleöl    | 44,21                  | —                              |
| Melissenöl      | 49,76                  | —                              |
| Zypressenöl     | 50,92                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Patchouli Öl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31619     | 31619              | 0,00                      | 35,26                           |
| 32172     | 32172              | 0,00                      | 36,93                           |
| 31547     | 31547              | 0,00                      | 23,50                           |

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 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Pfefferminzöl</b>                                            |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30930-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Pfefferminzöl; Japanisches Heilöl; Menthae piperitae aetheroleum; Oleum menthae piperitae dopp. rectific.

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

|                   |                                                               |
|-------------------|---------------------------------------------------------------|
| 978-3-7692-6679-5 | <i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3] |
| Komm2.2.40        | <i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]      |
| AA004             | <i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>    |

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz      | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------|-------|-------|-------|
| Pfefferminzöl | 4     | 5     | 41    |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz      | Charge            | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|-------------------|-----------|----------|------------|
| Primavera | Pfefferminzöl | 00098J25          | 33809     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Pfefferminzöl | 443428-83579      | 30930     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Pfefferminzöl | 525728-109217B    | 30965     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Pfefferminzöl | 2016104277-125426 | 32481     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 885 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz      | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------|----------|-----------|----------|
| Primavera | Pfefferminzöl | 00374B26 | 33958     | 40       |
| Primavera | Pfefferminzöl | 00221G26 | 34168     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz      | Charge            | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------|-------------------|-----------|----------|
| Primavera | Pfefferminzöl | 00465A27          | 34371     | 40       |
| Taoasis   | Pfefferminzöl | 2016104277-126375 | 32804     | 40       |
| Taoasis   | Pfefferminzöl | 104277-126684     | 33030     | 40       |

- 20381 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 56 Spektren von 32 *Apo-Ident*-Kunden aus 42 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 41 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant         | Substanz      | Charge               | Spektren |
|-------------------|---------------|----------------------|----------|
| Bombastus         | Pfefferminzöl | 286204               | 1        |
| Bombastus         | Pfefferminzöl | 18003695             | 2        |
| Bombastus         | Pfefferminzöl | 307854               | 3        |
| Caelo             | Pfefferminzöl | 12114225             | 1        |
| Caelo             | Pfefferminzöl | 15255818             | 1        |
| Caelo             | Pfefferminzöl | 16114611             | 1        |
| Caelo             | Pfefferminzöl | 1703032-01           | 1        |
| Caelo             | Pfefferminzöl | 18003695             | 1        |
| Caelo             | Pfefferminzöl | 18208412             | 1        |
| Caelo             | Pfefferminzöl | 18208405             | 1        |
| Caelo             | Pfefferminzöl | 18221723             | 1        |
| Caelo             | Pfefferminzöl | 18221701             | 1        |
| Caelo             | Pfefferminzöl | 18208401             | 1        |
| Caelo             | Pfefferminzöl | 9135901              | 1        |
| Caelo             | Pfefferminzöl | 17188609             | 1        |
| Caelo             | Pfefferminzöl | 18221716             | 1        |
| Caelo             | Pfefferminzöl | 18221702             | 1        |
| Euro OTC          | Pfefferminzöl | 16114611             | 1        |
| Euro OTC          | Pfefferminzöl | 1804008-01           | 1        |
| Fagron            | Pfefferminzöl | 19F01-803            | 1        |
| Fagron            | Pfefferminzöl | 15B11-B08-304117     | 1        |
| Gehe              | Pfefferminzöl | 17F08-B07-339333     | 1        |
| Kögl              | Pfefferminzöl | 421211154615         | 1        |
| Melsan            | Pfefferminzöl | 1705811              | 1        |
| Phoenix 28.12..18 | Pfefferminzöl | 18221702             | 1        |
| Taoasis           | Pfefferminzöl | 24699-117643         | 1        |
| Taoasis           | Pfefferminzöl | 40076-120885         | 1        |
| Taoasis           | Pfefferminzöl | 41798-121607         | 1        |
| Taoasis           | Pfefferminzöl | 63561-126008         | 2        |
| Taoasis           | Pfefferminzöl | 63561-125729         | 1        |
| Taoasis           | Pfefferminzöl | 52216-123564         | 1        |
| Taoasis           | Pfefferminzöl | 63561-125104         | 1        |
| Taoasis           | Pfefferminzöl | 65074-125102BAG90451 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz      | Charge          | Spektren |
|---------------|---------------|-----------------|----------|
| Taoasis       | Pfefferminzöl | 75404-127882    | 1        |
| Taoasis       | Pfefferminzöl | 79725-126853    | 1        |
| Taoasis       | Pfefferminzöl | 79725-12653     | 1        |
| Taoasis       | Pfefferminzöl | 79725-128653    | 2        |
| Taoasis       | Pfefferminzöl | 78725-128653    | 1        |
| Taoasis       | Pfefferminzöl | 88914-2568      | 1        |
| Taoasis       | Pfefferminzöl | 93360-3339      | 4        |
| Taoasis       | Pfefferminzöl | 1800141-3963    | 1        |
| Taoasis       | Pfefferminzöl | 111455-6397     | 3        |
| Taoasis/ Kehr | Pfefferminzöl | 41798-120746H08 | 1        |
| Taoasis/Kehr  | Pfefferminzöl | 127711          | 1        |
| Toasis/Noweda | Pfefferminzöl |                 | 2        |

- 5884 Spektren von 532 *Apo-Ident*-Kunden aus 2818 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pfefferminzöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 160             | 0              | 23 885          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 190             | 10             | 20 381          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 56              | 0              | 5884            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9600 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9441 %) | 95,0000 % (> 93,5000 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7678 %) | 100,0000 % (> 89,2857 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr

*Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz        | Abstand im<br>Hauptmodell | Abstand im<br>Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Karottensamenöl | 67,54                     | –                                 |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 32481     | 32481                  | 0,00                         | 71,25                              |
| 33809     | 33809                  | 0,00                         | 67,71                              |
| 30930     | 30930                  | 0,00                         | 85,99                              |
| 30965     | 30965                  | 0,00                         | 94,22                              |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Ravensara (etherisches Öl)</b>                               |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30386-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Ravensara (etherisches Öl); Ravintsara (etherisches Öl)

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ravensara (etherisches Öl)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz                   | Typ A | Typ B | Typ C |
|----------------------------|-------|-------|-------|
| Ravensara (etherisches Öl) | 2     | 3     | 14    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ravensara (etherisches Öl)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ravensara (etherisches Öl)* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz            | Charge        | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|---------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Ravensara (ether... | 231012-118739 | 31635     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Ravensara (ether... | 1687-966      | 33854     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Ravensara (ether... | 1687-966      | 33872     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ravensara (etherisches Öl)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 905 Spektren aus insgesamt 490 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ravensara (etherisches Öl)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                   | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------------------|-------------|-----------|----------|
| Primavera | Ravensara (etherisches Öl) | 00065B27    | 34403     | 40       |
| Taoasis   | Ravensara (etherisches Öl) | 1687-125316 | 32803     | 40       |
| Taoasis   | Ravensara (etherisches Öl) | 1994-3103   | 34285     | 40       |
| Taoasis   | Ravensara (etherisches Öl) | 1687-125316 | 33029     | 40       |

- 20 421 Spektren aus insgesamt 437 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 20 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ravensara (etherisches Öl)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz                   | Charge         | Spektren |
|-----------|----------------------------|----------------|----------|
| Taoasis   | Ravensara (etherisches Öl) | 2101005-116830 | 3        |
| Taoasis   | Ravensara (etherisches Öl) | 231012-118738  | 1        |
| Taoasis   | Ravensara (etherisches Öl) | 231012-118892  | 1        |
| Taoasis   | Ravensara (etherisches Öl) | 231012-119831  | 1        |
| Taoasis   | Ravensara (etherisches Öl) | 9331006-121650 | 3        |
| Taoasis   | Ravensara (etherisches Öl) | 231012-120291  | 1        |
| Taoasis   | Ravensara (etherisches Öl) | 1687-125316    | 1        |
| Taoasis   | Ravensara (etherisches Öl) | 1687-127661    | 1        |
| Taoasis   | Ravensara (etherisches Öl) | 1687-126824    | 1        |
| Taoasis   | Ravensara (etherisches Öl) | 59/144/17      | 1        |
| Taoasis   | Ravensara (etherisches Öl) | 1944-1733      | 1        |
| Taoasis   | Ravensara (etherisches Öl) | 1994-3103      | 1        |
| Taoasis   | Ravensara (etherisches Öl) | 1944-1388      | 1        |
| Taoasis   | Ravensara (etherisches Öl) | 2427-5280      | 1        |
| Taoasis   | Ravensara (etherisches Öl) | 231012-118739  | 2        |

- 5920 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2844 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ravensara (etherisches Öl)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ravensara (etherisches Öl)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 140             | 0              | 23 905          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 160             | 0              | 20 421          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 20              | 0              | 5920            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Ravensara (etherisches Öl)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9600 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9441 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7700 %) | 100,0000 % (> 70,0000 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ravensara (etherisches Öl)* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| <b>Substanz</b>          | <b>Abstand im Hauptmodell</b> | <b>Abstand im Zweite-Stufe-Modell</b> |
|--------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| Ysopöl                   | 23,18                         | —                                     |
| Salbeiöl                 | 26,97                         | —                                     |
| Cistrosenöl              | 28,49                         | —                                     |
| Rosmarin Campheröl       | 34,13                         | —                                     |
| Angelikawurzelöl         | 36,32                         | —                                     |
| Myrtenöl                 | 41,07                         | —                                     |
| Rosmarinöl               | 42,42                         | —                                     |
| Majoranöl                | 42,45                         | —                                     |
| Schafgarbenöl            | 43,39                         | —                                     |
| Niaouliöl                | 44,82                         | —                                     |
| Eucalyptusöl             | 45,08                         | —                                     |
| Cajeput (etherisches Öl) | 45,14                         | —                                     |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ravensara (etherisches Öl)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:



| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 31635     | 31635                  | 0,00                         | 23,18                              |
| 33854     | 33854                  | 0,00                         | 25,95                              |
| 33872     | 33872                  | 0,00                         | 24,61                              |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Rosen-Geranie-Öl Bio</b>                                     |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30536-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Rosen-Geranie-Öl Bio; Oleum pelargonium graveolens; Rosengeranie

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz             | Typ A | Typ B | Typ C |
|----------------------|-------|-------|-------|
| Rosen-Geranie-Öl Bio | 3     | 2     | 20    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz            | Charge         | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|----------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Rosen-Geranie-Öl... | 21027-119997   | 31698     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Rosen-Geranie-Öl... | 21027-121893   | 31776     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Rosen-Geranie-Öl... | 21027-121893   | 31951     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Rosen-Geranie-Öl... | 1616008-125056 | 33036     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 825 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz             | Charge         | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------------|----------------|-----------|----------|
| Primavera | Rosen-Geranie-Öl Bio | 00492L26       | 34372     | 40       |
| Taoasis   | Rosen-Geranie-Öl Bio | 2260-2430      | 34042     | 40       |
| Taoasis   | Rosen-Geranie-Öl Bio | 1616008-125056 | 33037     | 40       |

- 20 461 Spektren aus insgesamt 437 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 25 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 20 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant       | Substanz             | Charge          | Spektren |
|-----------------|----------------------|-----------------|----------|
| Apomix          | Rosen-Geranie-Öl Bio | 2260-2431       | 1        |
| Biofrid         | Rosen-Geranie-Öl Bio | 5010            | 1        |
| Bombastus       | Rosen-Geranie-Öl Bio | 22625-106677    | 1        |
| Primavera       | Rosen-Geranie-Öl Bio | 8304131         | 1        |
| Taoasis         | Rosen-Geranie-Öl Bio | 130111-110467   | 1        |
| Taoasis         | Rosen-Geranie-Öl Bio | 130111-112615   | 1        |
| Taoasis         | Rosen-Geranie-Öl Bio | 130729-113060   | 1        |
| Taoasis         | Rosen-Geranie-Öl Bio | 401011-117641   | 1        |
| Taoasis         | Rosen-Geranie-Öl Bio | 401011-117806   | 2        |
| Taoasis         | Rosen-Geranie-Öl Bio | 21027-120292    | 1        |
| Taoasis         | Rosen-Geranie-Öl Bio | 21027-121337    | 1        |
| Taoasis         | Rosen-Geranie-Öl Bio | 21027-119121    | 1        |
| Taoasis         | Rosen-Geranie-Öl Bio | 1500969-123554  | 1        |
| Taoasis         | Rosen-Geranie-Öl Bio | A1616008-128497 | 1        |
| Taoasis         | Rosen-Geranie-Öl Bio | 1840-374        | 2        |
| Taoasis         | Rosen-Geranie-Öl Bio | 1840-128860     | 2        |
| Taoasis         | Rosen-Geranie-Öl Bio | 2445-3346       | 1        |
| Taoasis         | Rosen-Geranie-Öl Bio | 2445-3947       | 3        |
| Taoasis         | Rosen-Geranie-Öl Bio | 2445-6615       | 1        |
| Taoasis/Taoasis | Rosen-Geranie-Öl Bio | 22625-104463    | 1        |

- 5915 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2839 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Rosen-Geranie-Öl Bio* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 220             | 0              | 23 825          |
| Typ B | 0              | 120             | 0              | 20 461          |
| Typ C | 0              | 25              | 0              | 5915            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9599 %) | 100,0000 % (> 97,2727 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9442 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,7693 %) | 100,0000 % (> 76,0000 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz                            | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Citronellöl                         | 24,94                  | –                              |
| alpha-Bisabolol (Racemat) mind. 85% | 33,26                  | –                              |
| Majoranöl                           | 49,73                  | –                              |
| Karottensamenöl                     | 52,71                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31698     | 31698              | 0,00                      | 33,39                           |
| 31776     | 31776              | 0,00                      | 34,45                           |
| 31951     | 31951              | 0,00                      | 34,12                           |
| 33036     | 33036              | 0,00                      | 28,03                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Rosenholzöl**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 05.05.2020  
Berichtsnummer 31556-2020-05-05  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

### Relevante Substanznamen

Rosenholzöl; Oleum aniba roseodora

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz    | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------|-------|-------|-------|
| Rosenholzöl | 3     | 2     | 15    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz    | Charge         | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------|----------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Rosenholzöl | 11572-116545   | 31556     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Rosenholzöl | 4381004-120355 | 31688     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Rosenholzöl | 42543-2657     | 34106     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 885 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz    | Charge         | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------|----------------|-----------|----------|
| Primavera | Rosenholzöl | 00632H26       | 34381     | 40       |
| Taoasis   | Rosenholzöl | 5101015-124967 | 32801     | 40       |
| Taoasis   | Rosenholzöl | 5101015-124967 | 33048     | 40       |

- 20 461 Spektren aus insgesamt 438 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 30 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant             | Substanz    | Charge          | Spektren |
|-----------------------|-------------|-----------------|----------|
| Taoasis               | Rosenholzöl | 4381004-1200355 | 1        |
| Taoasis               | Rosenholzöl | 4381004-121143  | 2        |
| Taoasis               | Rosenholzöl | 4381004-122041  | 2        |
| Taoasis               | Rosenholzöl | 5101017-122566  | 2        |
| Taoasis               | Rosenholzöl | 5101015-123299  | 1        |
| Taoasis               | Rosenholzöl | 5101015-124243  | 1        |
| Taoasis               | Rosenholzöl | 5101015-124967  | 3        |
| Taoasis               | Rosenholzöl | 42543-126343    | 1        |
| Taoasis               | Rosenholzöl | 42543-127664    | 1        |
| Taoasis               | Rosenholzöl | 42543-128666    | 1        |
| Taoasis               | Rosenholzöl | 42543-146       | 4        |
| Taoasis               | Rosenholzöl | 42543-128055    | 2        |
| Taoasis               | Rosenholzöl | 42543-2053      | 2        |
| Taoasis               | Rosenholzöl | 9177-3983       | 2        |
| Taoasis               | Rosenholzöl | 109177-5788     | 4        |
| Taoasis GmbH/ Taoasis | Rosenholzöl | 109177-5788     | 1        |

- 5910 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2844 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Rosenholzöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 160             | 0              | 23 885          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 120             | 0              | 20 439          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 30              | 0              | 5910            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9600 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9445 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,7688 %) | 100,0000 % (> 80,0000 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz         | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------|------------------------|--------------------------------|
| Thymianöl, weiss | 40,43                  | –                              |
| Korianderöl      | 60,18                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Rosenholzöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31556     | 31556              | 0,00                      | 45,35                           |
| 31688     | 31688              | 0,00                      | 51,69                           |
| 34106     | 34106              | 0,00                      | 40,43                           |

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 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Rosmarin Campheröl</b>                                       |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 33803-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Rosmarin Campheröl

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Rosmarin Campheröl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz           | Typ A | Typ B | Typ C |
|--------------------|-------|-------|-------|
| Rosmarin Campheröl | 2     | 2     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Rosmarin Campheröl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Rosmarin Campheröl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz           | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Primavera | Rosmarin Campheröl | 00536K25 | 33803     | 40       | entfällt   |
| Primavera | Rosmarin Campheröl | 00559B26 | 33959     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rosmarin Campheröl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 965 Spektren aus insgesamt 490 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rosmarin Campheröl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz           | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------|----------|-----------|----------|
| Primavera | Rosmarin Campheröl | 00179G26 | 34170     | 40       |
| Primavera | Rosmarin Campheröl | 00631A27 | 34373     | 40       |



- 20 501 Spektren aus insgesamt 438 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Rosmarin Campheröl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5940 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2859 Chargen von 144 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Rosmarin Campheröl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Rosmarin Campheröl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 80              | 0              | 23 965          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 20 501          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 5940            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Rosmarin Campheröl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9604 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7926 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Rosmarin Campheröl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Rosmarinöl                 | 19,96                  | —                              |
| Eucalyptusöl               | 20,52                  | —                              |
| Ysopöl                     | 26,15                  | —                              |
| Cistrosenöl                | 27,09                  | —                              |
| Niaouliöl                  | 28,56                  | —                              |
| Ravensara (etherisches Öl) | 31,88                  | —                              |
| Cajeput (etherisches Öl)   | 33,49                  | —                              |
| Salbeiöl                   | 37,41                  | —                              |
| Myrtenöl                   | 47,25                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Rosmarin Campheröl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 33803     | 33803              | 0,00                      | 20,38                           |
| 33959     | 33959              | 0,00                      | 19,96                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Salbe Asche Basis / Neribas®**  
Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)**  
Berichtsdatum **05.05.2020**  
Berichtsnummer **30774-2020-05-05**  
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**  
**Weißeritzstraße 3**  
**01067 Dresden**  
**Germany**

### Relevante Substanznamen

Salbe Asche Basis / Neribas®; Asche Basis® Salbe; Neribas® Salbe

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis / Neribas®* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz           | Typ A | Typ B | Typ C |
|--------------------|-------|-------|-------|
| Asche Basis® Salbe | 1     | 2     | 42    |
| Neribas® Salbe     | 2     | 2     | 49    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis* / *Neribas*<sup>®</sup> wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis* / *Neribas*<sup>®</sup> sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                       | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------------------------|--------|-----------|----------|------------|
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 21038A | 30774     | 40       | entfällt   |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 21038A | 30833     | 40       | entfällt   |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 21038A | 31080     | 40       | entfällt   |
| Bayer     | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 21053B | 30969     | 40       | entfällt   |
| Bayer     | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 21053B | 30994     | 40       | entfällt   |
| Jenapharm | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 31064C | 31093     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis* / *Neribas*<sup>®</sup>. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 805 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis* / *Neribas*<sup>®</sup>.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                       | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------------------|---------|-----------|----------|
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 61067A  | 32590     | 40       |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 17072A  | 33840     | 40       |
| Jenapharm | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY00TJ0 | 32564     | 40       |
| Jenapharm | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY016EC | 33288     | 40       |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 61067A  | 32924     | 40       |
| Chiesi    | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 61067A  | 32927     | 40       |

- 20 341 Spektren aus insgesamt 436 Chargen von 202 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 182 Spektren von 43 *Apo-Ident*-Kunden aus 91 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis / Neribas<sup>®</sup>*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 90 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                    | Substanz                       | Charge | Spektren |
|------------------------------|--------------------------------|--------|----------|
| Anzag/Ichtyol-Gesellsch. ... | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 23043A | 1        |
| Caelo                        | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 31047A | 1        |
| Caelo                        | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 81708A | 1        |
| Caelo                        | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 83079A | 2        |
| Chiese                       | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 63069A | 1        |
| Chiese                       | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 63070A | 1        |
| Chiese                       | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 71073A | 2        |
| Chiese/Sanacorp WE:07.0...   | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 52062A | 1        |
| chiesi                       | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 42055A | 1        |
| chiesi                       | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 44057A | 1        |
| Chiesi                       | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 32048A | 1        |
| Chiesi                       | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 33049A | 1        |
| Chiesi                       | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 34051A | 1        |
| Chiesi                       | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 41052A | 1        |
| Chiesi                       | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 41054A | 3        |
| Chiesi                       | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 51060A | 1        |
| Chiesi                       | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 51060A | 1        |
| Chiesi                       | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 52062A | 3        |
| Chiesi                       | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 52063A | 3        |
| Chiesi                       | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 53065A | 1        |
| Chiesi                       | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 63068A | 1        |
| Chiesi                       | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 83079A | 1        |
| Chiesi                       | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 83080A | 1        |
| Chiesi / Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 33049A | 1        |
| Chiesi / Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 33050A | 1        |
| chiesi /Gehe                 | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 73075A | 1        |
| Chiesi GmbH                  | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 21039A | 1        |
| Chiesi GmbH                  | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 52062A | 1        |
| Chiesi GmbH                  | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 52064A | 3        |
| Chiesi GmbH                  | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 53065A | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                       | Charge    | Spektren |
|----------------------------|--------------------------------|-----------|----------|
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 61066A    | 2        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 63069A    | 3        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 63070A    | 2        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 71071A    | 1        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 71073A    | 1        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 71072A    | 1        |
| Chiesi GmbH                | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 72074A    | 1        |
| Chiesi/ Anzag              | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 83079A    | 1        |
| CHIESI/ NOWEDA             | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 51060A    | 2        |
| Chiesi/AHD                 | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 31045A    | 4        |
| Chiesi/AHD                 | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 31047A    | 1        |
| Chiesi/AHD                 | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 33049A    | 1        |
| Chiesi/Anzag               | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 1(92084A) | 1        |
| chiesi/gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 71072A    | 1        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 42056A    | 1        |
| Chiesi/Gehe                | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 83079A    | 1        |
| Chiesi/Jenne               | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 73076A    | 1        |
| Chiesi/Jenne               | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 74077A    | 2        |
| Chiesi/Noweda              | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 71072A    | 1        |
| Chiesi/Phoenix             | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 23042A    | 1        |
| Chiesi/Phoenix             | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 73076A    | 1        |
| Chiesi/Phoenix             | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 73075A    | 1        |
| Chiesi/Phönix              | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 51059A    | 1        |
| Chiesi/Phönix              | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 72074A    | 2        |
| Chiesi/Phönix              | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 81078A    | 1        |
| Chiesi/Sanacorp            | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 41053A    | 1        |
| Chiesi/Sanacorp            | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 71072A    | 1        |
| Chiesi/Sanacorp            | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 83080A    | 1        |
| Chieso                     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 52063A    | 2        |
| Gehe                       | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 17I21-B01 | 1        |
| Caelo                      | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 63068A    | 3        |
| Caelo                      | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 61067A    | 1        |
| Noweda                     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 71072A    | 1        |
| Phönix                     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 31047A    | 1        |
| Phönix                     | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 84081A    | 2        |
| PPL                        | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 61067A    | 1        |
| PPL                        | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 71072A    | 2        |
| PPL                        | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 73075A    | 1        |
| Sanacorp WE 29.04.17 -8... | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 63070A    | 1        |
| Sanacorp/Chiesi WE:31.0... | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 41054A    | 1        |
| SanacorpWE:9.12.2016 ...   | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 63068A    | 1        |
| WE:27.02.2016 Sanacor...   | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 52063A    | 1        |
| WE:Sanacorp19.01.2016 ...  | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 52064A    | 2        |
| WE14.12.16 Chiesi/Sanac... | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 61067A    | 2        |
| Wolff/AHD                  | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe | 32048A    | 2        |
| Bayer/ Sanacorp            | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY006JT   | 3        |
| Caelo                      | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY016EC   | 1        |
| Caelo                      | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY00TJO   | 1        |
| Caelo                      | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY00XEH   | 1        |
| Caelo                      | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY016LN   | 1        |
| Caelo                      | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY00CC8   | 1        |
| Gehe                       | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY023JE   | 1        |
| Jenaparm                   | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 12091812  | 1        |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY006JT   | 1        |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY00XEH   | 1        |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY016LN   | 2        |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY00TJO   | 1        |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY017LF   | 1        |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY01FX4   | 3        |
| Jenapharm                  | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY01KHH   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant           | Substanz                       | Charge       | Spektren |
|---------------------|--------------------------------|--------------|----------|
| Jenapharm           | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY01TF3      | 1        |
| Jenapharm           | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 5121811      | 1        |
| Jenapharm           | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY02825      | 2        |
| Jenapharm           | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY02L88      | 1        |
| Jenapharm / Anzag   | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY00THL      | 1        |
| Jenapharm / Anzag   | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 75 (YY02825) | 1        |
| Jenapharm / Anzag   | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 76 (YY02825) | 1        |
| Jenapharm / Anzag   | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 80 (YY02L27) | 1        |
| Jenapharm / Anzag   | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 84 (YY02L88) | 1        |
| Jenapharm Anzag     | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 70 (YY01YEX) | 1        |
| Jenapharm Anzag     | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 71 (YY023J1) | 1        |
| Jenapharm Anzag     | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 72 (YY02835) | 1        |
| Jenapharm Anzag     | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 82 (YY02L88) | 1        |
| Jenapharm Anzag     | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 83 (YY02L88) | 1        |
| Jenapharm Anzag     | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 81 (YY02L27) | 1        |
| Jenapharm GmbH      | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY019PE      | 1        |
| Jenapharm/ Anzag    | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY00K7E      | 2        |
| Jenapharm/ Anzag    | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 77 (YY02825) | 1        |
| Jenapharm/ Anzag    | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 78 (YY02L27) | 1        |
| Jenapharm/ Anzag    | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 79 (YY02L27) | 1        |
| Jenapharm/ Gehe     | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY023J1      | 1        |
| Jenapharm/ Gehe     | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY02825      | 2        |
| Jenapharm/ Gehe     | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY02L27      | 1        |
| Jenapharm/ Gehe     | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY02L88      | 1        |
| Jenapharm/ Sanacorp | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY00THL      | 1        |
| Jenapharm/ Sanacorp | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY01TF3      | 2        |
| Jenapharm/AHD       | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 58 (YY0180C) | 1        |
| Jenapharm/AHD       | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 58 (YY01FX4) | 1        |
| Jenapharm/AHD       | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 59 (YY01KHH) | 1        |
| Jenapharm/AHD       | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 60 (YY01KHH) | 2        |
| Jenapharm/AHD       | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 61 (YY01KHH) | 1        |
| Jenapharm/AHD       | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 62 (YY01KHH) | 1        |
| Jenapharm/AHD       | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 65 (YY019PE) | 1        |
| Jenapharm/AHD       | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 66 (YY01TF3) | 1        |
| Jenapharm/AHD       | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 67 (YY01TF3) | 1        |
| Jenapharm/AHD       | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 68 (YY01YEX) | 1        |
| Jenapharm/Anzag     | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY00XEH      | 2        |
| Jenapharm/Anzag     | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 69 (YY01YEX) | 1        |
| Jenapharm/Gehe      | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY01FX4      | 1        |
| Jenapharm/Gehe      | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY01YEX      | 1        |
| Jenapharm/Gehe      | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY023JE      | 1        |
| Jenapharm/Jenne     | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 61 (YY019PE) | 1        |
| Jenapharm/Jenne     | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY01TF3      | 1        |
| Jenapharm/Noweda    | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY00THL      | 1        |
| Jenapharm/Phoenix   | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY023JE      | 1        |
| Jenapharm/Phönix    | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY01KHH      | 1        |
| Jenapharm/Sanacorp  | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | YY0180C      | 1        |
| Wolf Apotheke       | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 73 (YY02825) | 1        |
| Wolf Apotheke       | Neribas <sup>®</sup> Salbe     | 74 (YY02825) | 1        |
| Chiesi/Jenne        | Asche Basis <sup>®</sup> Salbe |              | 1        |

- 5758 Spektren von 534 *Apo-Ident*-Kunden aus 2768 Chargen von 142 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.



## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis / Neribas®* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Salbe Asche Basis / Neribas®* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 240             | 0              | 23 805          |
| Typ B | 0              | 240             | 0              | 20 301          |
| Typ C | 0              | 169             | 13             | 5758            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis / Neribas®* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9599 %) | 100,0000 % (> 97,5000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9444 %) | 100,0000 % (> 97,5000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,7669 %) | 92,8571 % (> 91,2088 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis / Neribas®* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz                       | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Bepanthen® Wund- und Heilsalbe | 23,81                  | –                              |
| Alfason Basis Cresa®           | 26,42                  | –                              |
| Linola® Fett Creme             | 57,19                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Salbe Asche Basis / Neribas®* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:



| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 30774     | 30774                  | 0,00                         | 33,68                              |
| 30833     | 30833                  | 0,00                         | 35,62                              |
| 31080     | 31080                  | 0,00                         | 33,05                              |
| 30969     | 30969                  | 0,00                         | 37,66                              |
| 30994     | 30994                  | 0,00                         | 34,33                              |
| 31093     | 31093                  | 0,00                         | 30,18                              |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Salbeiöl**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 05.05.2020  
Berichtsnummer 31139-2020-05-05  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

### Relevante Substanznamen

Salbeiöl; Oleum salviae; Salvia officinalis oleum

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz | Typ A | Typ B | Typ C |
|----------|-------|-------|-------|
| Salbeiöl | 3     | 1     | 12    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge                | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|-----------------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Salbeiöl | 526975-112642BAG90451 | 31139     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Salbeiöl | 34052-114939          | 31257     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Salbeiöl | 8461016-122272        | 31783     | 60       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 905 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge         | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|----------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Salbeiöl | 8461016-126496 | 33034     | 40       |
| Taoasis   | Salbeiöl | 8461016-126496 | 33035     | 40       |

- 20 501 Spektren aus insgesamt 439 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 15 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz | Charge         | Spektren |
|-----------|----------|----------------|----------|
| Bombastus | Salbeiöl | 18004276       | 1        |
| Bombastus | Salbeiöl | 309857         | 1        |
| Taoasis   | Salbeiöl | 21190-118009   | 1        |
| Taoasis   | Salbeiöl | 13988-117449   | 1        |
| Taoasis   | Salbeiöl | 21190-119239   | 1        |
| Taoasis   | Salbeiöl | 29944-120965   | 1        |
| Taoasis   | Salbeiöl | 29944-120889   | 1        |
| Taoasis   | Salbeiöl | 8461016-127221 | 1        |
| Taoasis   | Salbeiöl | 8461016-774    | 2        |
| Taoasis   | Salbeiöl | 8461016-2158   | 1        |
| Taoasis   | Salbeiöl | 8461016-3526   | 2        |
| Taoasis   | Salbeiöl | 461016-6429    | 2        |

- 5925 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2848 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Salbeiöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 140             | 0              | 23 905          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 20 501          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 13              | 2              | 5925            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9600 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7711 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Rosmarin Campheröl         | 22,82                  | —                              |
| Eucalyptusöl               | 31,37                  | —                              |
| Kamillenöl, röm.           | 35,09                  | —                              |
| Ysopöl                     | 35,55                  | —                              |
| Ravensara (etherisches Öl) | 38,38                  | —                              |
| Rosmarinöl                 | 39,01                  | —                              |
| Weißtannenöl               | 45,28                  | —                              |
| Cistrosenöl                | 51,76                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31139     | 31139              | 0,00                      | 35,55                           |
| 31257     | 31257              | 0,00                      | 36,03                           |
| 31783     | 31783              | 0,00                      | 31,14                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Salicyl-Vaselin 10%**  
Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)**  
Berichtsdatum **05.05.2020**  
Berichtsnummer **31521-2020-05-05**  
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**  
**Weißeritzstraße 3**  
**01067 Dresden**  
**Germany**

### Relevante Substanznamen

Salicyl-Vaselin 10%; Acidum salicylicum cum vaselino albo 10 %

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Salicyl-Vaselin 10%* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz            | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------------|-------|-------|-------|
| Salicyl-Vaselin 10% | 3     | 2     | 11    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Salicyl-Vaselin 10%* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Salicyl-Vaselin 10%* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz            | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|--------|-----------|----------|------------|
| Bombastus | Salicyl-Vaselin ... | 287820 | 31521     | 60       | entfällt   |
| Bombastus | Salicyl-Vaselin ... | 291886 | 31629     | 75       | entfällt   |
| Bombastus | Salicyl-Vaselin ... | 310227 | 33473     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 175 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salicyl-Vaselin 10%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 870 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salicyl-Vaselin 10%*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz            | Charge | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------------|--------|-----------|----------|
| Bombastus | Salicyl-Vaselin 10% | 302737 | 32741     | 40       |
| Bombastus | Salicyl-Vaselin 10% | 309004 | 33416     | 40       |



- 20 501 Spektren aus insgesamt 438 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 12 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Salicyl-Vaseline 10%*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant             | Substanz             | Charge   | Spektren |
|-----------------------|----------------------|----------|----------|
| Bombastus             | Salicyl-Vaseline 10% | 19003777 | 1        |
| Bombastus             | Salicyl-Vaseline 10% | 17000464 | 1        |
| Bombastus             | Salicyl-Vaseline 10% | 293212   | 1        |
| Caelo                 | Salicyl-Vaseline 10% | 19140601 | 1        |
| Caelo                 | Salicyl-Vaseline 10% | 16120701 | 2        |
| Caelo                 | Salicyl-Vaseline 10% | 15394702 | 1        |
| Caelo                 | Salicyl-Vaseline 10% | 16214203 | 1        |
| Caelo                 | Salicyl-Vaseline 10% | 16214202 | 1        |
| Caelo                 | Salicyl-Vaseline 10% | 18114703 | 1        |
| Eigenrezeptur         | Salicyl-Vaseline 10% | 150702   | 1        |
| Winthrop Arzneimittel | Salicyl-Vaseline 10% | 1E6931   | 1        |

- 5928 Spektren von 534 *Apo-Ident*-Kunden aus 2848 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Salicyl-Vaseline 10%* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Salicyl-Vaseline 10%* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 175             | 0              | 23 870          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 20 501          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 12              | 0              | 5928            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Salicyl-Vaseline 10%* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9600 %) | 100,0000 % (> 96,5714 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7723 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Salicyl-Vaseline 10%* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz                       | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Wachssalbe (stabilisiert)      | 46,37                  | —                              |
| Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe | 48,84                  | —                              |
| Pappelsalbe                    | 52,71                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Salicyl-Vaseline 10%* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31521     | 31521              | 0,00                      | 63,07                           |
| 31629     | 31629              | 0,00                      | 62,78                           |
| 33473     | 33473              | 0,00                      | 62,42                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sandelholzöl**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 05.05.2020  
Berichtsnummer 33799-2020-05-05  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

### Relevante Substanznamen

Sandelholzöl

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz     | Typ A | Typ B | Typ C |
|--------------|-------|-------|-------|
| Sandelholzöl | 3     | 3     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz     | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------|----------|-----------|----------|------------|
| Primavera | Sandelholzöl | 00891G25 | 33799     | 40       | entfällt   |
| Primavera | Sandelholzöl | 00141L25 | 33801     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Sandelholzöl | 145-505  | 33832     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 925 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz     | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------|----------|-----------|----------|
| Primavera | Sandelholzöl | 00474C26 | 34173     | 40       |
| Primavera | Sandelholzöl | 00346L26 | 34408     | 40       |
| Taoasis   | Sandelholzöl | 128319   | 33833     | 40       |

- 20 461 Spektren aus insgesamt 437 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5940 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2859 Chargen von 144 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sandelholzöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 120             | 0              | 23 925          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 120             | 0              | 20 461          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 5940            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9601 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9442 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7926 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz          | Abstand im<br>Hauptmodell | Abstand im<br>Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Bergbohnenkrautöl | 115,22                    | –                                 |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sandelholzöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 33801     | 33801                  | 0,00                         | 142,27                             |
| 33799     | 33799                  | 0,00                         | 132,32                             |
| 33832     | 33832                  | 0,00                         | 133,20                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Schafgarbenöl**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 05.05.2020  
Berichtsnummer 33795-2020-05-05  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

### Relevante Substanznamen

Schafgarbenöl

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz      | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------|-------|-------|-------|
| Schafgarbenöl | 2     | 3     | 0     |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz      | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|----------|-----------|----------|------------|
| Primavera | Schafgarbenöl | 00516E25 | 33795     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Schafgarbenöl | 2041-316 | 33822     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 965 Spektren aus insgesamt 490 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz      | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------|----------|-----------|----------|
| Primavera | Schafgarbenöl | 00677E26 | 34174     | 40       |
| Primavera | Schafgarbenöl | 00197J26 | 34295     | 40       |
| Taoasis   | Schafgarbenöl | 128700   | 33823     | 40       |



- 20 461 Spektren aus insgesamt 437 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5940 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2859 Chargen von 144 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Schafgarbenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 80              | 0              | 23 965          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 107             | 13             | 20 461          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 5940            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9604 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9442 %) | 89,1667 % (> 86,6667 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7926 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Cistrosenöl                | 20,91                  | —                              |
| Myrtenöl                   | 21,92                  | —                              |
| Ysopöl                     | 24,85                  | —                              |
| Majoranöl                  | 27,40                  | —                              |
| Angelikawurzelöl           | 33,55                  | —                              |
| Ravensara (etherisches Öl) | 40,90                  | —                              |
| Spearminöl                 | 41,47                  | —                              |
| Wacholderbeeröl            | 43,75                  | —                              |
| Zypressenöl                | 46,15                  | —                              |
| Latschenkiefernöl          | 47,26                  | —                              |
| Salbeiöl                   | 49,29                  | —                              |
| Kamillenöl, marokkanisch   | 50,61                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Schafgarbenöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 33795     | 33795              | 0,00                      | 52,08                           |
| 33822     | 33822              | 0,00                      | 21,09                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                                       |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Sebexol <sup>®</sup> Rezepturgrundlage / Sebexol <sup>®</sup> Creme Lotio / Wofacutan |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                                              |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                                            |
| Berichtsnummer                     | 30839-2020-05-05                                                                      |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany                       |

### Relevante Substanznamen

Sebexol<sup>®</sup> Rezepturgrundlage / Sebexol<sup>®</sup> Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber; Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber; Sebexol<sup>®</sup> Basic pH 5 Rezepturgrundlage; Sebexol<sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5; Wofacutan Waschlotion

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sebexol<sup>®</sup> Rezepturgrundlage / Sebexol<sup>®</sup> Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz                              | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------------------------------|-------|-------|-------|
| Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber    | 3     | 2     | 3     |
| Sebexol® Basic pH 5 Rezepturgrundlage | 3     | 2     | 49    |
| Sebexol® Creme-Lotio pH 5             | 5     | 1     | 74    |
| Wofacutan Waschlotion                 | 3     | 1     | 3     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sebexol® Rezepturgrundlage / Sebexol® Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Sebexol® Rezepturgrundlage / Sebexol® Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant        | Substanz            | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|------------------|---------------------|---------|-----------|----------|------------|
| Hans Karrer G... | Hans Karrer Hydr... | 16001   | 33190     | 40       | entfällt   |
| Hans Karrer G... | Hans Karrer Hydr... | 16002   | 33191     | 40       | entfällt   |
| Hans Karrer G... | Hans Karrer Hydr... | 18002   | 34116     | 40       | entfällt   |
| Devesa           | Sebexol® Basic p... | 1307    | 31104     | 40       | 1403098    |
| Devesa           | Sebexol® Basic p... | 1522    | 31961     | 60       | entfällt   |
| Devesa           | Sebexol® Basic p... | 1638124 | 32744     | 40       | entfällt   |
| Devesa           | Sebexol® Creme-L... | 1220    | 30839     | 40       | 1403097    |
| Devesa           | Sebexol® Creme-L... | 1317    | 31103     | 40       | entfällt   |
| Devesa           | Sebexol® Creme-L... | 1412    | 31592     | 45       | entfällt   |
| Devesa           | Sebexol® Creme-L... | 1531    | 31839     | 60       | entfällt   |
| Devesa           | Sebexol® Creme-L... | 1552.2  | 32743     | 40       | entfällt   |
| Kesla Pharma     | Wofacutan Waschl... | 0974.12 | 30972     | 80       | entfällt   |
| Kesla Pharma     | Wofacutan Waschl... | 0389.13 | 31065     | 40       | entfällt   |
| Kesla Pharma     | Wofacutan Waschl... | 0868.16 | 33483     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 645 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sebexol® Rezepturgrundlage / Sebexol® Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 14 verschiedenen Chargen.
- 23 400 Spektren aus insgesamt 479 Chargen von 156 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 320 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sebexol<sup>®</sup> Rezepturgrundlage / Sebexol<sup>®</sup> Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant        | Substanz                                    | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|------------------|---------------------------------------------|---------|-----------|----------|
| Hans Karrer GmbH | Hans Karrer Hydrocreme Mikro...             | 16003   | 33192     | 40       |
| Hans Karrer GmbH | Hans Karrer Hydrocreme Mikro...             | 16004   | 33193     | 40       |
| Devesa           | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1712122 | 33427     | 40       |
| Devesa           | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1644102 | 33432     | 40       |
| Devesa           | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1605101 | 32907     | 40       |
| Kesla Pharma     | Wofacutan Waschlotion                       | 0729.16 | 32913     | 40       |
| Devesa           | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1605101 | 32908     | 40       |
| Kesla Pharma     | Wofacutan Waschlotion                       | 0729.16 | 32914     | 40       |

- 20 261 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 200 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 442 Spektren von 79 *Apo-Ident*-Kunden aus 126 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sebexol<sup>®</sup> Rezepturgrundlage / Sebexol<sup>®</sup> Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 111 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant           | Substanz                                    | Charge | Spektren |
|---------------------|---------------------------------------------|--------|----------|
| Hans Karrer / Anzag | Hans Karrer Hydrocreme Mikro...             | 18002  | 1        |
| hanskarrer / Gehe   | Hans Karrer Hydrocreme Mikro...             | 18001  | 1        |
| Hanskarrer / Gehe   | Hans Karrer Hydrocreme Mikro...             | 18002  | 1        |
| Hanskarrer / Gehe   | Hans Karrer Hydrocreme Mikro...             | 18003  | 1        |
| Hanskarrer / Gehe   | Hans Karrer Hydrocreme Mikro...             | 18004  | 1        |
| Hans-Karrer GmbH    | Hans Karrer Hydrocreme Mikro...             | 18003  | 1        |
| Bombastus           | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1346   | 2        |
| Caelo               | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1440   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                                    | Charge          | Spektren |
|----------------------------|---------------------------------------------|-----------------|----------|
| Caelo                      | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1604127         | 2        |
| Caelo                      | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1239            | 1        |
| Caelo                      | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1131            | 2        |
| Caelo                      | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1620117         | 2        |
| Caelo                      | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1817126         | 1        |
| devesa                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1719111         | 3        |
| Devesa                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | I307            | 1        |
| Devesa                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | I232            | 1        |
| Devesa                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1232            | 1        |
| Devesa                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1239            | 1        |
| Devesa                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1328            | 5        |
| Devesa                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1335            | 2        |
| Devesa                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1404            | 1        |
| Devesa                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1407            | 2        |
| Devesa                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1430            | 1        |
| Devesa                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1440            | 4        |
| Devesa                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1511            | 2        |
| Devesa                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1543            | 5        |
| Devesa                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1604127         | 4        |
| Devesa                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1683124         | 1        |
| Devesa                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1620117         | 1        |
| Devesa                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1644102         | 3        |
| Devesa                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1712122         | 2        |
| Devesa                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1719111         | 2        |
| Devesa                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1912118         | 2        |
| Devesa                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1923107         | 1        |
| Devesa                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1851119         | 1        |
| DEVESA                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1318            | 2        |
| DEVESA                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1328            | 2        |
| DEVESA                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1440            | 2        |
| DEVESA                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1511            | 1        |
| Devesa / Kehr              | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1644102         | 1        |
| Devesa / Noweda            | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1620117         | 1        |
| Devesa / Noweda            | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 170420S/1620117 | 1        |
| Devesa / Noweda            | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 170516S/1644102 | 1        |
| DEVESA / Noweda            | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1712122         | 3        |
| DEVESA /G                  | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1912118         | 1        |
| Devesa Dr.Reingraber GmbH  | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1425            | 1        |
| DEVESA Dr.Reingraber GmbH  | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1328            | 1        |
| Devesa Dr.Reingraber Gm... | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1244            | 1        |
| Devesa Dr.Reingraber Gm... | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1303            | 1        |
| Devesa- Phönix             | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1604127         | 1        |
| Devesa/ Ebert              | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1817126         | 1        |
| Devesa/ Fiebig             | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1338            | 1        |
| Devesa/ Phoenix            | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1543            | 1        |
| Devesa/AHD                 | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1245            | 4        |
| Devesa/AHD                 | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1328            | 7        |
| devesa/gehe                | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1346            | 1        |
| devesa/gehe                | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1356            | 1        |
| Devesa/Kehr                | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1407            | 2        |
| Devesa/Kehr                | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1620117         | 1        |
| Devesa/Noweda              | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1430            | 1        |
| Devesa/Noweda              | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1638124         | 1        |
| Devesa/Noweda              | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1604127         | 1        |
| Devesa/Noweda              | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1719111/05      | 1        |
| Devesa/Noweda              | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1807113         | 1        |
| DEVESA/Noweda              | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1543            | 1        |
| Devesa/Phönix              | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1543            | 2        |
| Devesa/Phönix              | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1620117         | 2        |
| Devesa/Phönix              | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1712122         | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant              | Substanz                                    | Charge      | Spektren |
|------------------------|---------------------------------------------|-------------|----------|
| DEVESA/Phönix          | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1851119     | 1        |
| Devesa/Sanacorp        | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1440        | 1        |
| Devesa/Sanacorp        | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1522        | 1        |
| Devesa/Sanacorp        | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1543        | 4        |
| Devesa/Sanacorp        | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1620117     | 1        |
| Devesa/Sanacorp        | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1638124     | 1        |
| Devesa/Sanacorp        | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1644102     | 2        |
| Devesa/Sanacorp        | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1712122     | 1        |
| Devesa/Sanacorp        | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1719111     | 1        |
| Dr Reinhard GmbH- Kehr | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1620117     | 1        |
| Dr. Reingraber GmbH    | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1708120     | 1        |
| Dr.Reingraber GmbH     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1232        | 1        |
| Eigenherstellung       | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1328        | 1        |
| Fagron                 | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1425        | 1        |
| Fagron                 | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1510        | 2        |
| Fiebig                 | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1511        | 2        |
| Holdermann             | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1307        | 1        |
| Ichthyol               | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1232        | 2        |
| Kehr/ Devesa           | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1644102     | 1        |
| Kehr/ Devesa           | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1746116     | 4        |
| Kehr/Devesa            | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1817126     | 2        |
| Kehr/Devesa            | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1828110     | 2        |
| Noweda                 | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1328        | 1        |
| Noweda / Dewesa        | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1719111     | 1        |
| Noweda/Devesa          | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 2x1407      | 1        |
| Phoenix                | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1440        | 1        |
| Phoenix/Devesa         | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1215        | 1        |
| Phoenix/Devesa         | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1407        | 1        |
| Phoenix/Devesa         | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1604127     | 1        |
| Phönix                 | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1313        | 2        |
| Phönix                 | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1416        | 1        |
| Phönix                 | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1425        | 2        |
| Phönix / Devesa        | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1644102     | 1        |
| Sanacorp               | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1313        | 1        |
| Sebexol                | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1313        | 1        |
| Sebexol                | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1333        | 1        |
| Sebexol/ Noweda        | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1403        | 1        |
| Sebexol/ Noweda        | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1430        | 1        |
| Sebexol/AHD            | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1303        | 2        |
| Astellas               | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1504        | 2        |
| Caelo                  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1511        | 2        |
| Caelo                  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1417        | 1        |
| Caelo                  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1504        | 1        |
| Caelo                  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 4117E-03872 | 1        |
| Caelo                  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1531        | 1        |
| Caelo                  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1807113     | 1        |
| Deversa/Fiebig         | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1817127     | 1        |
| Deversa/Fiebig         | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1824115     | 1        |
| devesa                 | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1746116     | 1        |
| Devesa                 | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1510        | 4        |
| Devesa                 | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1523        | 3        |
| Devesa                 | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1524        | 1        |
| Devesa                 | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1604128     | 1        |
| Devesa                 | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1708120     | 3        |
| Devesa                 | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1417N-03872 | 1        |
| Devesa                 | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1651121     | 1        |
| Devesa                 | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1727107     | 1        |
| Devesa                 | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1802108/01  | 1        |
| Devesa                 | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1604328     | 1        |
| Devesa                 | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1817127     | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                    | Substanz                              | Charge               | Spektren |
|------------------------------|---------------------------------------|----------------------|----------|
| Devesa                       | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1812223              | 5        |
| Devesa                       | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1824115              | 1        |
| Devesa                       | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1901103              | 1        |
| Devesa                       | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1912120              | 1        |
| DEVESA                       | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1505                 | 1        |
| DEVESA                       | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1510                 | 1        |
| DEVESA                       | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1523                 | 1        |
| DEVESA                       | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1531                 | 1        |
| Devesa /                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1511                 | 1        |
| DEVESA / Anzag               | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1605101              | 1        |
| DEVESA / Anzag               | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1802208              | 1        |
| Devesa / Gehe                | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1517                 | 1        |
| Devesa / Gehe                | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1530                 | 2        |
| Devesa / Gehe                | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1651120              | 1        |
| Devesa / Gehe                | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1727107              | 1        |
| Devesa / Gehe                | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1736106              | 2        |
| Devesa / Gehe                | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1746116              | 3        |
| Devesa / Gehe                | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1824215              | 2        |
| Devesa / Gehe                | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1923108              | 1        |
| Devesa / Gehe                | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1935127              | 1        |
| Devesa / Gehe 08.12.18       | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1824215-S20190115Ma7 | 1        |
| Devesa / Gehe 15.3.18        | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1743225-20180404Ma10 | 1        |
| Devesa / Noweda              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1531                 | 1        |
| Devesa / Noweda              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1720115              | 1        |
| Devesa / Noweda              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1912119              | 1        |
| Devesa / Phönix              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1812123              | 1        |
| Devesa / Phönix              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1807113              | 9        |
| Devesa GmbH /Alliance H. ... | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1712223              | 1        |
| Devesa GmbH /Alliance H. ... | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1828111              | 1        |
| Devesa GmbH /Alliance H. ... | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1828110              | 1        |
| devesa Noweda                | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1802208              | 1        |
| Devesa/ Fiebig               | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1712223              | 2        |
| Devesa/ Noweda               | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1736105              | 1        |
| Devesa/ Noweda               | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1802208              | 1        |
| Devesa/ Phoenix              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1620117              | 1        |
| Devesa/ Phoenix              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1817127              | 1        |
| Devesa/ Phönix               | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1524                 | 1        |
| Devesa/ Phönix               | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1727207              | 1        |
| Devesa/ Phönix               | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1736105              | 2        |
| Devesa/ Phönix               | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1736106              | 6        |
| Devesa/ Phönix               | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1743225              | 2        |
| Devesa/ Phönix               | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1812223              | 3        |
| Devesa/Fiebig                | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1426                 | 1        |
| Devesa/Fiebig                | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1712123              | 2        |
| Devesa/Fiebig                | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1736105              | 5        |
| Devesa/Fiebig                | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1824115              | 2        |
| Devesa/Gehe                  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1504                 | 1        |
| Devesa/Gehe                  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1712123              | 1        |
| Devesa/Gehe                  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1651121              | 1        |
| Devesa/Gehe                  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1836106              | 1        |
| Devesa/Gehe                  | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1912119              | 1        |
| Devesa/NOW                   | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1504/01              | 1        |
| Devesa/NOW                   | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1504                 | 2        |
| Devesa/NOW                   | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1523                 | 1        |
| Devesa/NOW                   | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1552                 | 1        |
| Devesa/NOW                   | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1604228              | 1        |
| Devesa/NOW                   | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1604129              | 1        |
| Devesa/NOW                   | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1644102              | 1        |
| Devesa/Noweda                | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1447                 | 3        |
| Devesa/Noweda                | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5 | 1605201              | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                                    | Charge               | Spektren |
|----------------------------|---------------------------------------------|----------------------|----------|
| Devesa/Noweda              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1651120              | 1        |
| Devesa/Noweda              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1712123              | 1        |
| Devesa/Noweda              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1736105              | 1        |
| Devesa/Noweda              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1736106              | 1        |
| Devesa/Noweda              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1743225              | 1        |
| Devesa/Phoenix             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1511                 | 1        |
| devesa/Phönix              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1727107              | 1        |
| devesa/Phönix              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1743125              | 5        |
| devesa/Phönix              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1746116              | 8        |
| devesa/Phönix              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1802208              | 5        |
| devesa/Phönix              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1824215              | 2        |
| devesa/Phönix              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 18201402             | 1        |
| Devesa/Phönix              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1824215              | 1        |
| Devesa/Phönix              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1828111              | 19       |
| Devesa/Phönix              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1901102              | 2        |
| Devesa/Phönix              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1901103              | 6        |
| Devesa/Phönix              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1912120              | 3        |
| Devesa/Phönix              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1923108              | 8        |
| Devesa/Phönix              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1925121              | 1        |
| Devesa/Phönix              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1935227              | 6        |
| Devesa/Phönix              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1939127              | 5        |
| Devesa/Phönix              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1836105              | 1        |
| Devesa/Phönix              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1807113/02           | 1        |
| DEVESA/Phönix              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 185119               | 1        |
| Devesa/Sanacorp            | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1511                 | 1        |
| Devesa/Sanacorp            | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1530                 | 2        |
| Devesa/Sanacorp            | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1743125              | 1        |
| Devesa/Sanacorp WE: 09.... | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1651121              | 1        |
| Devesa-Fa.Gehe             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1727207/-20180112Ma9 | 1        |
| Devesa-Fa.Gehe             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1824215-S20181115Ma2 | 1        |
| Devesea                    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1604128              | 1        |
| Dr. Reingraber GmbH        | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1605103              | 1        |
| Fagron                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1517                 | 1        |
| Fiebig                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1605101              | 2        |
| Fiebig                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1812223              | 1        |
| Fiebig                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1828111              | 1        |
| Fiebig                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1912119              | 1        |
| Fiebig                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1912120              | 1        |
| Noweda                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1651120              | 1        |
| Noweda                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1708120              | 1        |
| Noweda                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1712223              | 1        |
| Caelo                      | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1712223              | 1        |
| Noweda/Devesa              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1638124              | 1        |
| Phoenix/Devesa             | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1812123              | 1        |
| Phönix                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1604129              | 1        |
| Phönix                     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 4217A-03872          | 1        |
| Phönix/Devesa              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1712123              | 1        |
| Phönix/Devesa              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1651121              | 1        |
| Phönix/Devesa              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1817227              | 2        |
| Phönix/Devesa              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1824115              | 3        |
| Phönix/Devesa              | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 182811               | 1        |
| Rondell Apotheke           | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1523                 | 1        |
| Caelo                      | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1430                 | 1        |
| sanacorp, 27.9.16,4,312EUR | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1604328              | 1        |
| Sebexol                    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1812123              | 1        |
| THC Pharma                 | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       | 1727107              | 1        |
| Kesla Pharma/Phönix        | Wofacutan Waschlotion                       | 58118                | 1        |
| Kesla Pharma/Phönix        | Wofacutan Waschlotion                       | 23819                | 2        |
| Phönix Gotha               | Wofacutan Waschlotion                       | 97913                | 1        |
| Devesa                     | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1307                 | 5        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz                                    | Charge  | Spektren |
|---------------|---------------------------------------------|---------|----------|
| Devesa        | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... |         | 5        |
| Devesa        | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1522    | 3        |
| Devesa        | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... | 1638124 | 2        |
| Devesa/Gehe   | Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezeptur... |         | 1        |
| Caelo         | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       |         | 2        |
| Devesa / Gehe | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       |         | 1        |
| Devesa/fiebig | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       |         | 1        |
| Devesa/NOW    | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       |         | 1        |
| Devesa/Noweda | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       |         | 1        |
| Dr. Wolff     | Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5       |         | 1        |

- 5498 Spektren von 531 *Apo-Ident*-Kunden aus 2733 Chargen von 140 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sebexol<sup>®</sup> Rezepturgrundlage / Sebexol<sup>®</sup> Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sebexol<sup>®</sup> Rezepturgrundlage / Sebexol<sup>®</sup> Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 645             | 0              | 23 400          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 320             | 0              | 20 261          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 436             | 6              | 5498            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Sebexol<sup>®</sup> Rezepturgrundlage / Sebexol<sup>®</sup> Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9597 %) | 100,0000 % (> 99,0698 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9440 %) | 100,0000 % (> 98,1250 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7667 %) | 98,6425 % (> 97,9638 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sebexol® Rezepturgrundlage / Sebexol® Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz                       | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Excipial® U Hydrolotio         | 15,21                  | —                              |
| Fenistil® Gel                  | 23,81                  | —                              |
| Dimeticon-Salbe 10% SR         | 26,50                  | —                              |
| Amciderm® Basiscreme           | 35,05                  | —                              |
| Linola® Sept                   | 35,11                  | —                              |
| SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma   | 36,18                  | —                              |
| Abitima® clinic Gesichtsscreme | 37,82                  | —                              |
| Aloe Vera-Gel 10-fach konz.    | 42,24                  | —                              |
| Retterspitz äußerlich          | 42,77                  | —                              |
| SyrSpend® SF pH4 Aromafrei     | 43,36                  | —                              |
| Basiscreme Taoasis             | 44,19                  | —                              |
| Wasser                         | 48,27                  | —                              |
| Bepanthen® Lösung              | 50,67                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sebexol® Rezepturgrundlage / Sebexol® Creme Lotio / Wofacutan Waschlotion / Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30972     | 30972              | 0,00                      | 21,62                           |
| 31065     | 31065              | 0,00                      | 23,16                           |
| 33483     | 33483              | 0,00                      | 23,11                           |
| 31103     | 31103              | 0,00                      | 20,69                           |
| 31839     | 31839              | 0,00                      | 17,63                           |
| 33190     | 33190              | 0,00                      | 23,74                           |
| 33191     | 33191              | 0,00                      | 22,18                           |
| 34116     | 34116              | 0,00                      | 20,61                           |
| 32744     | 32744              | 0,00                      | 17,01                           |
| 30839     | 30839              | 0,00                      | 21,58                           |
| 31592     | 31592              | 0,00                      | 19,91                           |
| 32743     | 32743              | 0,00                      | 20,94                           |
| 31104     | 31104              | 0,00                      | 18,34                           |
| 31961     | 31961              | 0,00                      | 16,94                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Labor-

prüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Siam-Benzoe (Lösung)**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 05.05.2020  
Berichtsnummer 31490-2020-05-05  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

### Relevante Substanznamen

Siam-Benzoe (Lösung)

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe (Lösung)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz             | Typ A | Typ B | Typ C |
|----------------------|-------|-------|-------|
| Siam-Benzoe (Lösung) | 3     | 2     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe (Lösung)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe (Lösung)* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz               | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Primavera | Siam-Benzoe (Lös. ...) | 3602151  | 31490     | 60       | entfällt   |
| Primavera | Siam-Benzoe (Lös. ...) | 00051M23 | 31844     | 60       | entfällt   |
| Primavera | Siam-Benzoe (Lös. ...) | 00074M26 | 34388     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe (Lösung)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 885 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe (Lösung)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz             | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------------|----------|-----------|----------|
| Primavera | Siam-Benzoe (Lösung) | 00218C24 | 32184     | 40       |
| Primavera | Siam-Benzoe (Lösung) | 00606B26 | 34171     | 40       |

- 20 501 Spektren aus insgesamt 438 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe (Lösung)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5940 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2859 Chargen von 144 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe (Lösung)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Siam-Benzoe (Lösung)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 160             | 0              | 23 885          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 20 501          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 5940            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe (Lösung)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9600 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7926 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.



### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe (Lösung)* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz        | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------|------------------------|--------------------------------|
| Zimtöl (Ceylon) | 103,05                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Siam-Benzoe (Lösung)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31844     | 31844              | 0,00                      | 194,26                          |
| 34388     | 34388              | 0,00                      | 225,37                          |
| 31490     | 31490              | 0,00                      | 103,05                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Solutio Cordes®</b>                                          |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30996-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Solutio Cordes®

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes®* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz        | Typ A | Typ B | Typ C |
|-----------------|-------|-------|-------|
| Solutio Cordes® | 2     | 2     | 16    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes*<sup>®</sup> wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes*<sup>®</sup> sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                           | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------------------------|--------|-----------|----------|------------|
| Ichthyol  | <i>Solutio Cordes</i> <sup>®</sup> | 12B006 | 30996     | 40       | entfällt   |
| Ichthyol  | <i>Solutio Cordes</i> <sup>®</sup> | 13B001 | 31076     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes*<sup>®</sup>. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 965 Spektren aus insgesamt 490 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes*<sup>®</sup>.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                           | Charge | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------------------|--------|-----------|----------|
| Ichthyol  | <i>Solutio Cordes</i> <sup>®</sup> | 15B005 | 32065     | 60       |
| Ichthyol  | <i>Solutio Cordes</i> <sup>®</sup> | 17B007 | 34361     | 40       |
| Ichthyol  | <i>Solutio Cordes</i> <sup>®</sup> | 15B005 | 32483     | 40       |

- 20 441 Spektren aus insgesamt 438 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 60 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes®*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 16 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                  | Substanz        | Charge  | Spektren |
|----------------------------|-----------------|---------|----------|
| cordes hermann & co        | Solutio Cordes® | 16B010  | 2        |
| Fiebig                     | Solutio Cordes® | 22314   | 1        |
| Gehe/Ichthyol              | Solutio Cordes® | 14b006  | 1        |
| Ichthol/ Noweda 13.11.18   | Solutio Cordes® | 17b007  | 1        |
| ichthyol                   | Solutio Cordes® | 17B008  | 2        |
| Ichthyol                   | Solutio Cordes® | 12B005  | 1        |
| Ichthyol / E               | Solutio Cordes® | 15B005  | 3        |
| Ichthyol / E               | Solutio Cordes® | 16B005  | 3        |
| Ichthyol / G               | Solutio Cordes® | 14B012  | 1        |
| Ichthyol / Gehe            | Solutio Cordes® | 14B006  | 1        |
| Ichthyol /Noweda           | Solutio Cordes® | 12B005  | 1        |
| Ichthyol /Noweda           | Solutio Cordes® | 138002  | 1        |
| Ichthyol Gesellschaft      | Solutio Cordes® | 14B006  | 1        |
| Ichthyol Gesellschaft      | Solutio Cordes® | 14B012  | 1        |
| Ichthyol- Gesellschaft ... | Solutio Cordes® | 13B001  | 1        |
| Ichthyol/AHCA              | Solutio Cordes® | 17B007  | 1        |
| Ichthyol/Phönix            | Solutio Cordes® | 12B0005 | 1        |
| Ichthyol/Phönix            | Solutio Cordes® | 12B005  | 15       |
| Ichthyol/Phönix            | Solutio Cordes® | 13B002  | 3        |
| Ichthyol/Phönix            | Solutio Cordes® | 14B011  | 1        |
| Ichthyol/Phönix            | Solutio Cordes® | 15B001  | 1        |
| Ichthyol-Gesellschaft      | Solutio Cordes® | 15B005  | 1        |
| Ichthyol-Gesellschaft /... | Solutio Cordes® | 188004  | 1        |
| Ichthyol-Gesellschaft/ ... | Solutio Cordes® | 18B004  | 1        |
| Ichthyol-Gesellschaft/ ... | Solutio Cordes® | 18B004  | 1        |
| Ichtyol                    | Solutio Cordes® | 12B006  | 2        |
| Ichtyol                    | Solutio Cordes® | 13B002  | 1        |
| Ichtyol-Gesellschaft       | Solutio Cordes® | 14B011  | 4        |
| Ichtyol-Gesellschaft       | Solutio Cordes® | 15B001  | 2        |
| ICHTYOL-GESELLSCHAFT       | Solutio Cordes® | 13B001  | 1        |
| Phönix                     | Solutio Cordes® | 13B002  | 1        |
| Ichthyol                   | Solutio Cordes® | 12B006  | 1        |
| Ichthyol                   | Solutio Cordes® | 13B001  | 1        |

- 5880 Spektren von 534 *Apo-Ident*-Kunden aus 2839 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes*<sup>®</sup> mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Solutio Cordes*<sup>®</sup> geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 80              | 0              | 23 965          |
| Typ B | 0              | 140             | 0              | 20 441          |
| Typ C | 0              | 56              | 4              | 5880            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes*<sup>®</sup> ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9604 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9441 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,7677 %) | 93,3333 % (> 88,3333 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes*<sup>®</sup> in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz                           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Neuroderm <sup>®</sup> Pflegecreme | 70,95                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes*<sup>®</sup> in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 30996     | 30996                  | 0,00                         | 77,45                              |
| 31076     | 31076                  | 0,00                         | 78,42                              |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Spanischhopfenöl</b>                                         |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31554-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Spanischhopfenöl; Oleum origani cretici; Oregano 31%; Oreganoöl; Origanumöl

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz         | Typ A | Typ B | Typ C |
|------------------|-------|-------|-------|
| Spanischhopfenöl | 5     | 1     | 1     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz         | Charge         | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------|----------------|-----------|----------|------------|
| Primavera | Spanischhopfenöl | 00256M26       | 34368     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Spanischhopfenöl | 0131022-117999 | 31554     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Spanischhopfenöl | 7921018-119483 | 31779     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Spanischhopfenöl | 43878A-125814  | 32769     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Spanischhopfenöl | 44314A-129096  | 33649     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 23 805 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz         | Charge        | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------|---------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Spanischhopfenöl | 43878A-123201 | 32939     | 40       |



- 20 541 Spektren aus insgesamt 439 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant    | Substanz         | Charge     | Spektren |
|--------------|------------------|------------|----------|
| Taoasis/Gehe | Spanischhopfenöl | 6553TR-L03 | 1        |

- 5939 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2858 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Spanischhopfenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 240             | 0              | 23 805          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 20 541          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 1               | 0              | 5939            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9599 %) | 100,0000 % (> 97,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9447 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8359 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz          | Abstand im<br>Hauptmodell | Abstand im<br>Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Thymianöl, rot    | 33,14                     | –                                 |
| Bergbohnenkrautöl | 65,77                     | –                                 |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Spanischhopfenöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 31554     | 31554                  | 0,00                         | 96,71                              |
| 34368     | 34368                  | 0,00                         | 68,71                              |
| 31779     | 31779                  | 0,00                         | 140,15                             |
| 32769     | 32769                  | 0,00                         | 48,88                              |
| 33649     | 33649                  | 0,00                         | 51,74                              |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Spearmintöl</b>                                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30453-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Spearmintöl; Oleum mentha spicata

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz    | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------|-------|-------|-------|
| Spearmintöl | 3     | 1     | 5     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz    | Charge               | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------|----------------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Spearmintöl | 33894-111575BAG90451 | 31135     | 30       | entfällt   |
| Taoasis   | Spearmintöl | 946-120296           | 31685     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Spearmintöl | 421012-129111        | 33481     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 130 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 915 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz    | Charge        | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------|---------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Spearmintöl | 421012-126408 | 33200     | 40       |
| Taoasis   | Spearmintöl | 421012-126408 | 33201     | 40       |

- 20 501 Spektren aus insgesamt 439 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz    | Charge        | Spektren |
|-----------|-------------|---------------|----------|
| Taoasis   | Spearmintöl | 27537-96244   | 1        |
| Taoasis   | Spearmintöl | 421012-123260 | 1        |
| Taoasis   | Spearmintöl | 421012-125373 | 1        |
| Taoasis   | Spearmintöl | 106555-973    | 1        |
| Taoasis   | Spearmintöl | 106555-5139   | 1        |

- 5935 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2854 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Spearmintöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 130             | 0              | 23 915          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 20 501          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 5               | 0              | 5935            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9601 %) | 100,0000 % (> 95,3846 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7804 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz          | Abstand im<br>Hauptmodell | Abstand im<br>Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Latschenkiefernöl | 47,83                     | –                                 |
| Angelikawurzelöl  | 55,15                     | –                                 |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 31135     | 31135                  | 0,00                         | 60,58                              |
| 31685     | 31685                  | 0,00                         | 57,12                              |
| 33481     | 33481                  | 0,00                         | 51,42                              |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Stomahesive® Adhäsivpaste</b>                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30974-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Stomahesive® Adhäsivpaste

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive® Adhäsivpaste* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz                  | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------------------|-------|-------|-------|
| Stomahesive® Adhäsivpaste | 3     | 2     | 3     |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive® Adhäsivpaste* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive® Adhäsivpaste* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant     | Substanz            | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|---------------|---------------------|--------|-----------|----------|------------|
| ConvaTec Inc. | Stomahesive® Adh... | 2D117  | 30974     | 80       | entfällt   |
| ConvaTec Inc. | Stomahesive® Adh... | 2M084  | 31087     | 40       | entfällt   |
| ConvaTec Inc. | Stomahesive® Adh... | 6L039  | 33474     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive® Adhäsivpaste*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 885 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive® Adhäsivpaste*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant     | Substanz                  | Charge | Proben-ID | Spektren |
|---------------|---------------------------|--------|-----------|----------|
| ConvaTec Inc. | Stomahesive® Adhäsivpaste | 6D079  | 32761     | 40       |
| ConvaTec Inc. | Stomahesive® Adhäsivpaste | 5G062  | 32954     | 40       |



- 20 501 Spektren aus insgesamt 438 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 28 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive® Adhäsivpaste*.
- 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 |
|--------------------|---------------------------|--------|----------|
| Apomix/Gehe        | Stomahesive® Adhäsivpaste | 9B033  | 2        |
| Convatec           | Stomahesive® Adhäsivpaste | 5G062  | 24       |
| ConvaTec/ Alliance | Stomahesive® Adhäsivpaste | 9K007  | 2        |

- 5912 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2856 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive® Adhäsivpaste* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Stomahesive® Adhäsivpaste* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 160             | 0              | 23 885          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 20 501          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 28              | 0              | 5912            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive® Adhäsivpaste* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9600 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7690 %) | 100,0000 % (> 78,5714 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive® Adhäsivpaste* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz               | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Lygal® Kopfsalbe N 3%  | 41,16                  | —                              |
| Lygal® Salbengrundlage | 62,00                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Stomahesive® Adhäsivpaste* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30974     | 30974              | 0,00                      | 52,99                           |
| 31087     | 31087              | 0,00                      | 56,39                           |
| 33474     | 33474              | 0,00                      | 56,72                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Teebaumöl</b>                                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30959-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Teebaumöl; Melaleuca alternifolia oleum; Oleum melaleuca alternifolia

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz  | Typ A | Typ B | Typ C |
|-----------|-------|-------|-------|
| Teebaumöl | 3     | 3     | 20    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz  | Charge                | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|-----------------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Teebaumöl | 533902-109942BAG91303 | 30959     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Teebaumöl | 34828-113642BAG91303  | 31134     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Teebaumöl | 44737-121997          | 31762     | 60       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 905 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz  | Charge       | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------|--------------|-----------|----------|
| Primavera | Teebaumöl | 00667A27     | 34396     | 40       |
| Taoasis   | Teebaumöl | 52642-125539 | 33017     | 40       |
| Taoasis   | Teebaumöl | 52642-124527 | 33018     | 40       |

- 20 461 Spektren aus insgesamt 437 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 39 Spektren von 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 20 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz  | Charge               | Spektren |
|-----------|-----------|----------------------|----------|
| Caelo     | Teebaumöl | 15337112             | 1        |
| Caelo     | Teebaumöl | 15337105             | 1        |
| Caelo     | Teebaumöl | 15051806             | 2        |
| Caelo     | Teebaumöl | 15051807             | 1        |
| Caelo     | Teebaumöl | 15337106             | 1        |
| Taoasis   | Teebaumöl | 20269-116833         | 2        |
| Taoasis   | Teebaumöl | 1469-117418          | 2        |
| Taoasis   | Teebaumöl | 28348-119841         | 1        |
| Taoasis   | Teebaumöl | 28348-121597         | 2        |
| Taoasis   | Teebaumöl | 28348-121515         | 1        |
| Taoasis   | Teebaumöl | 52642-124559         | 1        |
| Taoasis   | Teebaumöl | 52642-124919         | 1        |
| Taoasis   | Teebaumöl | 52642-12078          | 1        |
| Taoasis   | Teebaumöl | 52642-125539BAG91303 | 12       |
| Taoasis   | Teebaumöl | 76283-129307         | 2        |
| Taoasis   | Teebaumöl | 76283-778            | 1        |
| Taoasis   | Teebaumöl | 90725-2423           | 1        |
| Taoasis   | Teebaumöl | 92962-3613           | 1        |
| Taoasis   | Teebaumöl | 92962-3626           | 2        |
| Taoasis   | Teebaumöl | 92962-5142           | 3        |

- 5901 Spektren von 534 *Apo-Ident*-Kunden aus 2839 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Teebaumöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 140             | 0              | 23 905          |
| Typ B | 0              | 120             | 0              | 20 461          |
| Typ C | 0              | 39              | 0              | 5901            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9600 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9442 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,7683 %) | 100,0000 % (> 84,6154 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz        | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------|------------------------|--------------------------------|
| Majoranöl       | 19,86                  | –                              |
| Karottensamenöl | 43,94                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30959     | 30959              | 0,00                      | 51,42                           |
| 31134     | 31134              | 0,00                      | 53,79                           |
| 31762     | 31762              | 0,00                      | 58,86                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe

mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Thuja (etherisches Öl)</b>                                   |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 33828-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Thuja (etherisches Öl); Thuja-Öl

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Thuja (etherisches Öl)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz               | Typ A | Typ B | Typ C |
|------------------------|-------|-------|-------|
| Thuja (etherisches Öl) | 2     | 1     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Thuja (etherisches Öl)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Thuja (etherisches Öl)* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz            | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Thuja (etherisch... | 66255-969  | 33828     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Thuja (etherisch... | 66255-2932 | 34287     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thuja (etherisches Öl)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 965 Spektren aus insgesamt 490 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thuja (etherisches Öl)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz               | Charge       | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------|--------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Thuja (etherisches Öl) | 28508-121881 | 34038     | 40       |

- 20 541 Spektren aus insgesamt 439 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Thuja (etherisches Öl)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5940 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2859 Chargen von 144 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Thuja (etherisches Öl)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Thuja (etherisches Öl)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 80              | 0              | 23 965          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 20 541          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 5940            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Thuja (etherisches Öl)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9604 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9447 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7926 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Thuja (etherisches Öl)* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz      | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------|------------------------|--------------------------------|
| Kreuzkümmelöl | 45,08                  | –                              |
| Beifußöl      | 64,37                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Thuja (etherisches Öl)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 33828     | 33828              | 0,00                      | 43,49                           |
| 34287     | 34287              | 0,00                      | 46,56                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Thymianöl, rot**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 05.05.2020  
Berichtsnummer 30929-2020-05-05  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

### Relevante Substanznamen

Thymianöl, rot; Oleum thymus vulgaris

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz       | Typ A | Typ B | Typ C |
|----------------|-------|-------|-------|
| Thymianöl, rot | 5     | 1     | 18    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz       | Charge       | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------------|--------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Thymianöl, rot | 31911-109378 | 30929     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Thymianöl, rot | 9434-115427  | 31259     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Thymianöl, rot | 56081-124964 | 32482     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Thymianöl, rot | 1829-125364  | 32981     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Thymianöl, rot | 1976-2943    | 34103     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 23 845 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz       | Charge       | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------|--------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Thymianöl, rot | 40517-121881 | 32472     | 40       |

- 20 541 Spektren aus insgesamt 439 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 25 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 18 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant        | Substanz       | Charge       | Spektren |
|------------------|----------------|--------------|----------|
| Taoasis          | Thymianöl, rot | 33092-111620 | 1        |
| Taoasis          | Thymianöl, rot | 14381-117385 | 1        |
| Taoasis          | Thymianöl, rot | 9434-115525  | 1        |
| Taoasis          | Thymianöl, rot | 25394-118296 | 1        |
| Taoasis          | Thymianöl, rot | 32444-118785 | 4        |
| Taoasis          | Thymianöl, rot | 40517-121881 | 2        |
| Taoasis          | Thymianöl, rot | 33635-120088 | 1        |
| Taoasis          | Thymianöl, rot | 43637-122713 | 1        |
| Taoasis          | Thymianöl, rot | 43637-123574 | 1        |
| Taoasis          | Thymianöl, rot | 43637-122852 | 1        |
| Taoasis          | Thymianöl, rot | 43637-124964 | 1        |
| Taoasis          | Thymianöl, rot | 56081-126921 | 1        |
| Taoasis          | Thymianöl, rot | 1976-3100    | 2        |
| Taoasis          | Thymianöl, rot | 56081-127214 | 1        |
| Taoasis          | Thymianöl, rot | 1976-3455    | 1        |
| Taoasis          | Thymianöl, rot | 1976-5867    | 2        |
| Taoasis          | Thymianöl, rot | 1976-5865    | 1        |
| Taoasis          | Thymianöl, rot | 1976-6717    | 1        |
| Taoasis/Sanacorp | Thymianöl, rot | 1976-3455    | 1        |

- 5915 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2841 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Thymianöl, rot* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.



|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 200             | 0              | 23 845          |
| Typ B | 0              | 40              | 0              | 20 541          |
| Typ C | 0              | 20              | 5              | 5915            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9599 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9447 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,7693 %) | 80,0000 % (> 68,0000 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz          | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------|------------------------|--------------------------------|
| Bergbohnenkrautöl | 19,65                  | –                              |
| Spanischhopfenöl  | 21,98                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 34103     | 34103              | 0,00                      | 27,81                           |
| 32981     | 32981              | 0,00                      | 24,75                           |
| 32482     | 32482              | 0,00                      | 33,95                           |
| 30929     | 30929              | 0,00                      | 26,46                           |
| 31259     | 31259              | 0,00                      | 21,51                           |



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 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Thymianöl, weiß / Korianderöl</b>                            |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31552-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Thymianöl, weiß / Korianderöl; Korianderöl; Oleum coriandri; Thymian Linalool Bio; Thymianöl, weiss

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiß / Korianderöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz         | Typ A | Typ B | Typ C |
|------------------|-------|-------|-------|
| Korianderöl      | 4     | 2     | 6     |
| Thymianöl, weiss | 3     | 3     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiß* / *Korianderöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiß* / *Korianderöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz         | Charge        | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------|---------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Korianderöl      | 9324-114961   | 31552     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Korianderöl      | 25134-117444  | 31690     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Korianderöl      | 104709-126301 | 32792     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Korianderöl      | 109291-2941   | 34286     | 40       | entfällt   |
| Primavera | Thymianöl, weiss | 01067J25      | 33796     | 40       | entfällt   |
| Primavera | Thymianöl, weiss | 00593E26      | 34176     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Thymianöl, weiss | 111400-970    | 33818     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiß* / *Korianderöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 23 725 Spektren aus insgesamt 485 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiß* / *Korianderöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz         | Charge        | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------|---------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Korianderöl      | 104709-127188 | 33053     | 40       |
| Taoasis   | Korianderöl      | 9291-1307     | 33990     | 40       |
| Primavera | Thymianöl, weiss | 00146J26      | 34293     | 40       |
| Primavera | Thymianöl, weiss | 00535M26      | 34369     | 40       |
| Taoasis   | Thymianöl, weiss | 925           | 33819     | 40       |

- 20 381 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 202 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 6 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiss / Korianderöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz    | Charge    | Spektren |
|-----------|-------------|-----------|----------|
| Caelo     | Korianderöl | 15229607  | 1        |
| Caelo     | Korianderöl | 16140401  | 1        |
| GEHE      | Korianderöl | 17050403  | 1        |
| Sanacorp  | Korianderöl | 18125703  | 1        |
| taoasis   | Korianderöl | 104709127 | 1        |
| Taoasis   | Korianderöl | 9291-1307 | 1        |

- 5934 Spektren von 534 *Apo-Ident*-Kunden aus 2853 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiss / Korianderöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Thymianöl, weiss / Korianderöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 320             | 0              | 23 725          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 200             | 0              | 20 381          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 6               | 0              | 5934            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiss / Korianderöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9598 %) | 100,0000 % (> 98,1250 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9441 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,7781 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiß / Korianderöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Kamillenöl, marokkanisch | 20,23                  | –                              |
| Rosenholzöl              | 47,14                  | –                              |
| Karottensamenöl          | 52,49                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, weiß / Korianderöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 32792     | 32792              | 0,00                      | 59,90                           |
| 33796     | 33796              | 0,00                      | 37,47                           |
| 34176     | 34176              | 0,00                      | 40,27                           |
| 33818     | 33818              | 0,00                      | 60,69                           |
| 31552     | 31552              | 0,00                      | 57,42                           |
| 31690     | 31690              | 0,00                      | 69,03                           |
| 34286     | 34286              | 0,00                      | 55,42                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe

von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Vetiver Bourbon Öl</b>                                       |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31546-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Vetiver Bourbon Öl; Oleum vetiveria zizanoides

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz           | Typ A | Typ B | Typ C |
|--------------------|-------|-------|-------|
| Vetiver Bourbon Öl | 3     | 1     | 9     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz           | Charge      | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------------|-------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Vetiver Bourbon Öl | 7141-116418 | 31546     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Vetiver Bourbon Öl | 7141-119962 | 31684     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Vetiver Bourbon Öl | 7141-128198 | 33647     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 885 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz           | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------|-------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Vetiver Bourbon Öl | 7141-124922 | 32810     | 40       |
| Taoasis   | Vetiver Bourbon Öl | 7141-124922 | 33046     | 40       |

- 20 501 Spektren aus insgesamt 439 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 15 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz           | Charge      | Spektren |
|-----------|--------------------|-------------|----------|
| Taoasis   | Vetiver Bourbon Öl | 7141-122195 | 2        |
| Taoasis   | Vetiver Bourbon Öl | 7141-124600 | 2        |
| Taoasis   | Vetiver Bourbon Öl | 7141-119174 | 1        |
| Taoasis   | Vetiver Bourbon Öl | 7141-123924 | 1        |
| Taoasis   | Vetiver Bourbon Öl | 7141-137885 | 1        |
| Taoasis   | Vetiver Bourbon Öl | 108-232     | 1        |
| Taoasis   | Vetiver Bourbon Öl | 2060-1665   | 2        |
| Taoasis   | Vetiver Bourbon Öl | 2060-5667   | 4        |
| Taoasis   | Vetiver Bourbon Öl | 2060-3449   | 1        |

- 5925 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2850 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Vetiver Bourbon Öl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 160             | 0              | 23 885          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 20 501          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 15              | 0              | 5925            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9600 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,7711 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz     | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------|------------------------|--------------------------------|
| Cistrosenöl  | 27,64                  | —                              |
| Myrtenöl     | 29,21                  | —                              |
| Immortelleöl | 30,07                  | —                              |
| Manukaöl     | 35,16                  | —                              |
| Ingweröl     | 39,46                  | —                              |
| Ysopöl       | 42,51                  | —                              |
| Majoranöl    | 44,63                  | —                              |
| Lemongrasöl  | 44,72                  | —                              |
| Zypressenöl  | 52,83                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Vetiver Bourbon Öl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 33647     | 33647              | 0,00                      | 31,18                           |
| 31684     | 31684              | 0,00                      | 30,87                           |
| 31546     | 31546              | 0,00                      | 32,36                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Labor-

prüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Wacholderbeeröl</b>                                          |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31559-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Wacholderbeeröl; Juniperi aetheroleum; Oleum juniperi e baccarae; Wacholderöl

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz        | Typ A | Typ B | Typ C |
|-----------------|-------|-------|-------|
| Wacholderbeeröl | 3     | 3     | 2     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz        | Charge        | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------|---------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Wacholderbeeröl | 4155-116757   | 31559     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Wacholderbeeröl | 4155-120900   | 31687     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Wacholderbeeröl | 02JB0B-126047 | 32809     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 885 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz        | Charge        | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------|---------------|-----------|----------|
| Primavera | Wacholderbeeröl | 00497L26      | 34398     | 40       |
| Taoasis   | Wacholderbeeröl | 02JB0B-127283 | 32932     | 40       |
| Taoasis   | Wacholderbeeröl | 1713-128196   | 33651     | 40       |



- 20 461 Spektren aus insgesamt 437 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz        | Charge     | Spektren |
|-----------|-----------------|------------|----------|
| Caelo     | Wacholderbeeröl | 16160706   | 1        |
| Taoasis   | Wacholderbeeröl | 155-118896 | 1        |

- 5938 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2857 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wacholderbeeröl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 160             | 0              | 23 885          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 77              | 43             | 20 461          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 2               | 0              | 5938            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9600 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9442 %) | 64,1667 % (> 61,6667 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8012 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz          | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------|------------------------|--------------------------------|
| Latschenkiefernöl | 21,43                  | —                              |
| Spearminöl        | 22,82                  | —                              |
| Weihrauchöl       | 26,51                  | —                              |
| Fichtennadelöl    | 28,25                  | —                              |
| Angelikawurzelöl  | 29,50                  | —                              |
| Zirbelkieferöl    | 35,62                  | —                              |
| Kiefernadelöl     | 36,67                  | —                              |
| Weißtannenöl      | 43,28                  | —                              |
| Cistrosenöl       | 45,52                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Wacholderbeeröl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31559     | 31559              | 0,00                      | 24,17                           |
| 31687     | 31687              | 0,00                      | 25,82                           |
| 32809     | 32809              | 0,00                      | 21,88                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Wachssalbe (stabilisiert)</b>                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31111-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Wachssalbe (stabilisiert); Unguentum cereum

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz                  | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------------------|-------|-------|-------|
| Wachssalbe (stabilisiert) | 5     | 6     | 57    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz            | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Wachssalbe (stab... | 13072102 | 31111     | 40       | entfällt   |
| Caelo     | Wachssalbe (stab... | 13307701 | 31167     | 40       | entfällt   |
| Caelo     | Wachssalbe (stab... | 14073701 | 31444     | 40       | entfällt   |
| Caelo     | Wachssalbe (stab... | 154243   | 31911     | 60       | 20151217*  |
| Caelo     | Wachssalbe (stab... | 154244   | 31912     | 60       | 20151217*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 23 805 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

| Lieferant | Substanz                  | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Wachssalbe (stabilisiert) | 12352501 | 30967     | 40       |
| Caelo     | Wachssalbe (stabilisiert) | 161215   | 32117     | 40       |
| Caelo     | Wachssalbe (stabilisiert) | 161334   | 32118     | 40       |
| Caelo     | Wachssalbe (stabilisiert) | 171714   | 33550     | 40       |
| Caelo     | Wachssalbe (stabilisiert) | 172942   | 34024     | 40       |
| Caelo     | Wachssalbe (stabilisiert) | 191905   | 34793     | 40       |

- 20 341 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 331 Spektren von 127 *Apo-Ident*-Kunden aus 60 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 57 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant      | Substanz                  | Charge     | Spektren |
|----------------|---------------------------|------------|----------|
| AHD            | Wachssalbe (stabilisiert) | 14073701   | 1        |
| Anzag 07.12.12 | Wachssalbe (stabilisiert) | 12128702   | 1        |
| Caelo          | Wachssalbe (stabilisiert) | 1218702    | 2        |
| Caelo/Phönix   | Wachssalbe (stabilisiert) | 16121501   | 2        |
| Caelo          | Wachssalbe (stabilisiert) | 11355202   | 1        |
| Caelo          | Wachssalbe (stabilisiert) | 12033602   | 2        |
| Caelo          | Wachssalbe (stabilisiert) | 7071204    | 1        |
| Caelo          | Wachssalbe (stabilisiert) | 12209401   | 3        |
| Caelo          | Wachssalbe (stabilisiert) | 20051012-1 | 1        |
| Caelo          | Wachssalbe (stabilisiert) | 1021303    | 1        |
| Caelo          | Wachssalbe (stabilisiert) | 12378701   | 5        |
| Caelo          | Wachssalbe (stabilisiert) | U-150513-2 | 1        |
| Caelo          | Wachssalbe (stabilisiert) | 12352051   | 1        |
| Caelo          | Wachssalbe (stabilisiert) | 11355201   | 2        |
| Caelo          | Wachssalbe (stabilisiert) | 20121305   | 1        |
| Caelo          | Wachssalbe (stabilisiert) | 14073801   | 7        |
| Caelo          | Wachssalbe (stabilisiert) | 140737701  | 1        |
| Caelo          | Wachssalbe (stabilisiert) | 1407301    | 1        |
| Caelo          | Wachssalbe (stabilisiert) | 140737012  | 1        |
| Caelo          | Wachssalbe (stabilisiert) | 14236001   | 2        |
| Caelo          | Wachssalbe (stabilisiert) | 15025801   | 16       |
| Caelo          | Wachssalbe (stabilisiert) | 28051511   | 1        |
| Caelo          | Wachssalbe (stabilisiert) | 14236002   | 3        |
| Caelo          | Wachssalbe (stabilisiert) | 15424402   | 4        |
| Caelo          | Wachssalbe (stabilisiert) | 16121502   | 4        |
| Caelo          | Wachssalbe (stabilisiert) | 16121501   | 6        |
| Caelo          | Wachssalbe (stabilisiert) | 16133401   | 15       |
| Caelo          | Wachssalbe (stabilisiert) | 1524401    | 1        |
| Caelo          | Wachssalbe (stabilisiert) | 17015002   | 1        |
| Caelo          | Wachssalbe (stabilisiert) | 17171401   | 9        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                  | Charge      | Spektren |
|----------------------------|---------------------------|-------------|----------|
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 18034602    | 6        |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 18034601    | 3        |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 18258501    | 2        |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 3427        | 1        |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 12209402    | 1        |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 14072801    | 1        |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 15025702    | 11       |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 13159302    | 7        |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 19040001    | 4        |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 19190501    | 3        |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 15424401    | 6        |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 17015001    | 12       |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 15205402    | 12       |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 1524301     | 1        |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 2113Q-03212 | 1        |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 12033701    | 4        |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 12352501    | 4        |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 14235901    | 12       |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 18162201    | 2        |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 17014901    | 18       |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 19040002    | 4        |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 1114E3212   | 1        |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 15424301    | 13       |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 17294201    | 11       |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 13159303    | 2        |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 11321302    | 1        |
| Caerol/Phoenix             | Wachssalbe (stabilisiert) | 15424301    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Wachssalbe (stabilisiert) | 13072102    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Wachssalbe (stabilisiert) | 18258501    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Wachssalbe (stabilisiert) | 19040002    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Ph... | Wachssalbe (stabilisiert) | 19040001    | 1        |
| Caesar und Loretz GmbH     | Wachssalbe (stabilisiert) | 17015001    | 1        |
| Cealo/Sanacorp             | Wachssalbe (stabilisiert) | 18034602    | 1        |
| Celo                       | Wachssalbe (stabilisiert) | 15424402    | 1        |
| Gehe                       | Wachssalbe (stabilisiert) | 13072102    | 1        |
| Gehe                       | Wachssalbe (stabilisiert) | 16133401    | 1        |
| GEHE                       | Wachssalbe (stabilisiert) | 17171401    | 1        |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 17294202    | 9        |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 18162202    | 6        |
| Hedinger GmbH & Co KG      | Wachssalbe (stabilisiert) | 18034602    | 1        |
| Henry Lamotte Olis GmbH... | Wachssalbe (stabilisiert) | 15424301    | 1        |
| Noweda                     | Wachssalbe (stabilisiert) | 17171401    | 1        |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 13307802    | 13       |
| Sanacoro W.E:06.03.18 ...  | Wachssalbe (stabilisiert) | 17171401    | 1        |
| Sanacorp                   | Wachssalbe (stabilisiert) | 12352501    | 1        |
| Sanacorp                   | Wachssalbe (stabilisiert) | 14073701    | 1        |
| Sanacorp                   | Wachssalbe (stabilisiert) | 15205402    | 2        |
| Sanacorp                   | Wachssalbe (stabilisiert) | 17015001    | 1        |
| VDL;6,45EUR;21.10.14       | Wachssalbe (stabilisiert) | 14235901    | 1        |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 13307701    | 16       |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 13072102    | 11       |
| Caelo                      | Wachssalbe (stabilisiert) | 14073701    | 14       |

- 5609 Spektren von 524 *Apo-Ident*-Kunden aus 2799 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wachssalbe (stabilisiert)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 240             | 0              | 23 805          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 240             | 0              | 20 341          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 329             | 2              | 5609            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9599 %) | 100,0000 % (> 97,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9441 %) | 100,0000 % (> 97,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7667 %) | 99,3958 % (> 98,4894 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz                            | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Pappelsalbe                         | 25,69                  | —                              |
| Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe      | 26,39                  | —                              |
| Majoransalbe                        | 26,96                  | —                              |
| Protegin <sup>®</sup> XN            | 32,18                  | —                              |
| Excipial <sup>®</sup> Mandelölsalbe | 37,51                  | —                              |
| Balm Bio Nature                     | 38,03                  | —                              |
| Salicyl-Vaseline 10%                | 42,42                  | —                              |
| Weißes Vaselineöl                   | 43,39                  | —                              |
| Arganöl                             | 44,61                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Wachssalbe (stabilisiert)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.



### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31111     | 31111              | 0,00                      | 36,47                           |
| 31167     | 31167              | 0,00                      | 38,29                           |
| 31444     | 31444              | 0,00                      | 35,81                           |
| 31911     | 31911              | 0,00                      | 31,87                           |
| 31912     | 31912              | 0,00                      | 39,36                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)**  
Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)**  
Berichtsdatum **05.05.2020**  
Berichtsnummer **30730-2020-05-05**  
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**  
**Weißeritzstraße 3**  
**01067 Dresden**  
**Germany**

### Relevante Substanznamen

Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz                              | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------------------------------|-------|-------|-------|
| Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31) | 2     | 3     | 33    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm®* (NRF 11.31) wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm®* (NRF 11.31) sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant    | Substanz            | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|--------------|---------------------|-----------|-----------|----------|------------|
| Infectopharm | Warzensalbe Infe... | S031201.1 | 30730     | 40       | entfällt   |
| Infectopharm | Warzensalbe Infe... | S031201.1 | 30905     | 40       | entfällt   |
| Infectopharm | Warzensalbe Infe... | S121103.1 | 30906     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm®* (NRF 11.31). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 925 Spektren aus insgesamt 490 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm®* (NRF 11.31).
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant    | Substanz                        | Charge    | Proben-ID | Spektren |
|--------------|---------------------------------|-----------|-----------|----------|
| Infectopharm | Warzensalbe InfectoPharm® (N... | S021601.1 | 32593     | 40       |
| Infectopharm | Warzensalbe InfectoPharm® (N... | S071602.1 | 32953     | 40       |
| Infectopharm | Warzensalbe InfectoPharm® (N... | S061801.1 | 34517     | 40       |
| Infectopharm | Warzensalbe InfectoPharm® (N... | S071602.1 | 33515     | 40       |

- 20 421 Spektren aus insgesamt 437 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 144 Spektren von 67 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                  | Substanz                        | Charge      | Spektren |
|----------------------------|---------------------------------|-------------|----------|
| Infectopharm               | Warzensalbe InfectoPharm® (N... | 3013I-07003 | 1        |
| Infectopharm               | Warzensalbe InfectoPharm® (N... | S041301     | 1        |
| Infectopharm               | Warzensalbe InfectoPharm® (N... | S111202     | 1        |
| InfectoPharm               | Warzensalbe InfectoPharm® (N... | S0215011    | 1        |
| Infectopharm GmbH          | Warzensalbe InfectoPharm® (N... | s061801-1   | 1        |
| InfectoPharm/Anzag         | Warzensalbe InfectoPharm® (N... | 716A-03898  | 1        |
| Löwen City-Apotheke Bar... | Warzensalbe InfectoPharm® (N... | 8032013     | 1        |
| PX/Infectop                | Warzensalbe InfectoPharm® (N... | S0215011    | 3        |
| AHD                        | Warzensalbe InfectoPharm® (N... |             | 1        |
| Caelo                      | Warzensalbe InfectoPharm® (N... |             | 2        |
| Eigenherstellung           | Warzensalbe InfectoPharm® (N... |             | 1        |
| Euro OTC                   | Warzensalbe InfectoPharm® (N... |             | 1        |
| Fagron                     | Warzensalbe InfectoPharm® (N... |             | 4        |
| Gehe                       | Warzensalbe InfectoPharm® (N... |             | 1        |
| GEHE                       | Warzensalbe InfectoPharm® (N... |             | 3        |
| gehe/infecto               | Warzensalbe InfectoPharm® (N... |             | 1        |
| Ichthyol-Gesellschaft C... | Warzensalbe InfectoPharm® (N... |             | 1        |
| Infec/ Phönix              | Warzensalbe InfectoPharm® (N... |             | 1        |
| Infect/PX                  | Warzensalbe InfectoPharm® (N... |             | 2        |
| infectipharm/Phönix        | Warzensalbe InfectoPharm® (N... |             | 1        |
| Infecto/Gehe               | Warzensalbe InfectoPharm® (N... |             | 1        |
| Infecto/Spangro            | Warzensalbe InfectoPharm® (N... |             | 1        |
| infectopharm               | Warzensalbe InfectoPharm® (N... |             | 2        |
| Infectopharm               | Warzensalbe InfectoPharm® (N... |             | 39       |
| InfectoPharm               | Warzensalbe InfectoPharm® (N... |             | 6        |
| Infectopharm (Phoenix)     | Warzensalbe InfectoPharm® (N... |             | 1        |
| Infectopharm / Alliance    | Warzensalbe InfectoPharm® (N... |             | 1        |
| Infectopharm / Alliance... | Warzensalbe InfectoPharm® (N... |             | 1        |
| InfectoPharm / Alliance... | Warzensalbe InfectoPharm® (N... |             | 2        |
| Infectopharm / Gehe        | Warzensalbe InfectoPharm® (N... |             | 1        |
| InfectoPharm / Gehe        | Warzensalbe InfectoPharm® (N... |             | 1        |
| Infectopharm Arzneimittel  | Warzensalbe InfectoPharm® (N... |             | 8        |
| Infectopharm/ Alliance     | Warzensalbe InfectoPharm® (N... |             | 1        |
| InfectoPharm/ E            | Warzensalbe InfectoPharm® (N... |             | 1        |
| Infectopharm/ Noweda       | Warzensalbe InfectoPharm® (N... |             | 1        |
| InfectoPharm/AHD           | Warzensalbe InfectoPharm® (N... |             | 1        |
| Infectopharm/Alliance H... | Warzensalbe InfectoPharm® (N... |             | 1        |
| Infectopharm/Allianz       | Warzensalbe InfectoPharm® (N... |             | 4        |
| Infectopharm/Anzag         | Warzensalbe InfectoPharm® (N... |             | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                                    | Charge | Spektren |
|----------------------------|---------------------------------------------|--------|----------|
| InfectoPharm/Anzag         | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |        | 2        |
| Infectopharm/G             | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |        | 1        |
| Infectopharm/Gehe          | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |        | 10       |
| InfectoPharm/Gehe          | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |        | 1        |
| InfectoPharm/GEHE          | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |        | 1        |
| INFECTOPHARM/GEHE 02.05... | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |        | 1        |
| INFECTOPHARM/GEHE 07.07... | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |        | 1        |
| INFECTOPHARM/GEHE 28.09... | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |        | 1        |
| Infectopharm/K             | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |        | 1        |
| Infectopharm/Kehr          | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |        | 1        |
| Infectopharm/Noweda        | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |        | 5        |
| InfectoPharm/Noweda        | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |        | 2        |
| Infectopharm/Phoenix       | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |        | 2        |
| Infectopharm/Phoenix Le... | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |        | 1        |
| Infectopharm/Phönix        | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |        | 3        |
| InfectoPharma              | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |        | 1        |
| InfectopharmNoweda         | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |        | 1        |
| Infectopharm               | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |        | 1        |
| nfectoPharm                | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |        | 1        |
| Noweda/Infectopharm        | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |        | 1        |
| Phönix Gotha               | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |        | 1        |
| Sanacorp                   | Warzensalbe InfectoPharm <sup>®</sup> (N... |        | 2        |

- 5796 Spektren von 526 *Apo-Ident*-Kunden aus 2819 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm<sup>®</sup> (NRF 11.31)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Warzensalbe InfectoPharm<sup>®</sup> (NRF 11.31)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 120             | 0              | 23 925          |
| Typ B | 0              | 160             | 0              | 20 421          |
| Typ C | 0              | 140             | 4              | 5796            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm<sup>®</sup> (NRF 11.31)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9601 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9441 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,7670 %) | 97,2222 % (> 95,1389 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz             | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------|------------------------|--------------------------------|
| Salicyl-Vaseline 10% | 137,10                 | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30730     | 30730              | 0,00                      | 221,31                          |
| 30905     | 30905              | 0,00                      | 220,14                          |
| 30906     | 30906              | 0,00                      | 218,76                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Wasser und wässrige Lösungen</b>                             |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31047-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Wasser und wässrige Lösungen; Aloe Vera-Gel 1:1; Aloe Vera-Gel 1:1 (konserviert); Aloe Vera-Gel 10-fach konz.; Aloe Vera-Gel 10-fach konz. (konserviert); Aqua; Bepanthen® Lösung; Retterspitz äußerlich; SyrSpend® SF pH4 Aromafrei; SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma; Wasser

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Identifizierung von Wasser: Konserviertes, gereinigtes und destilliertes Wasser lassen sich spektral nicht unterscheiden. Führen Sie ggf. eine zusätzliche Prüfung zur Unterscheidung durch.

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz                        | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------------------------|-------|-------|-------|
| Aloe Vera-Gel 1:1 (konserviert) | 3     | 7     | 2     |
| Aloe Vera-Gel 10-fach konz.     | 3     | 3     | 2     |
| Bepanthen® Lösung               | 3     | 2     | 0     |
| Retterspitz äußerlich           | 3     | 2     | 2     |
| SyrSpend® SF pH4 Aromafrei      | 2     | 2     | 26    |
| SyrSpend® SF pH4 Kirscharoma    | 2     | 2     | 23    |
| Wasser                          | 4     | 22    | 99    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant        | Substanz             | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|------------------|----------------------|-----------|-----------|----------|------------|
| Caelo            | Aloe Vera-Gel 1:...  | 13025802  | 31145     | 40       | entfällt   |
| Caelo            | Aloe Vera-Gel 1:...  | 15329203  | 31866     | 60       | entfällt   |
| Caelo            | Aloe Vera-Gel 1:...  | 153292    | 31880     | 60       | 20151111*  |
| Caelo            | Aloe Vera-Gel 1:...  | 153292    | 31881     | 60       | 20151111*  |
| Caelo            | Aloe Vera-Gel 10:... | 13045901  | 31146     | 40       | entfällt   |
| Caelo            | Aloe Vera-Gel 10:... | 15185503  | 31862     | 60       | entfällt   |
| Caelo            | Aloe Vera-Gel 10:... | 161922    | 32313     | 40       | 20160707*  |
| Bayer            | Bepanthen® Lösung    | KP08DR1   | 31047     | 40       | entfällt   |
| Bayer            | Bepanthen® Lösung    | KP0ASHC   | 31857     | 60       | entfällt   |
| Bayer            | Bepanthen® Lösung    | KP0C3FU   | 33612     | 40       | entfällt   |
| Retterspitz G... | Retterspitz äuße...  | 016100    | 32785     | 40       | entfällt   |
| Retterspitz G... | Retterspitz äuße...  | 017058    | 33430     | 40       | entfällt   |
| Retterspitz G... | Retterspitz äuße...  | 016240    | 33431     | 40       | entfällt   |
| Fagron           | SyrSpend® SF pH4...  | 1503D009  | 31670     | 60       | entfällt   |
| Fagron           | SyrSpend® SF pH4...  | 1412D002  | 31722     | 60       | entfällt   |
| Fagron           | SyrSpend® SF pH4...  | 1503D017  | 31671     | 60       | entfällt   |
| Fagron           | SyrSpend® SF pH4...  | 1503D017  | 31723     | 60       | entfällt   |
| Fagron           | SyrSpend® SF pH4...  | 1704492/1 | 33787     | 40       | entfällt   |
| Caelo            | Wasser               | 15068701  | 31675     | 45       | entfällt   |
| Caelo            | Wasser               | 153943    | 32079     | 40       | 20151215*  |
| Caelo            | Wasser               | 191968    | 34767     | 40       | 20190815*  |
| Hedinger         | Wasser               | 219066    | 31623     | 60       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.



- 1085 Spektren von 22 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 20 verschiedenen Chargen.
- 22 960 Spektren aus insgesamt 472 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1685 Spektren von 43 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 40 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant        | Substanz                                 | Charge    | Proben-ID | Spektren |
|------------------|------------------------------------------|-----------|-----------|----------|
| Caelo            | Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...          | 162489    | 32580     | 40       |
| Caelo            | Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...          | 162912    | 32899     | 40       |
| Caelo            | Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...          | 171341    | 33411     | 40       |
| Caelo            | Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...          | 172891    | 33736     | 40       |
| Caelo            | Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...          | 172890    | 33970     | 40       |
| Caelo            | Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...          | 181943    | 34251     | 40       |
| Caelo            | Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...          | 191914    | 34764     | 40       |
| Caelo            | Aloe Vera-Gel 10-fach konz.              | 17082002  | 33511     | 40       |
| Caelo            | Aloe Vera-Gel 10-fach konz.              | 181255    | 34342     | 40       |
| Caelo            | Aloe Vera-Gel 10-fach konz.              | 192411    | 34714     | 40       |
| Bayer            | Bepanthen <sup>®</sup> Lösung            | KP0B60L   | 32719     | 40       |
| Bayer            | Bepanthen <sup>®</sup> Lösung            | KP0BJ61   | 32949     | 40       |
| Retterspitz GmbH | Retterspitz äußerlich                    | 016179    | 32784     | 30       |
| Retterspitz GmbH | Retterspitz äußerlich                    | 017192    | 34049     | 40       |
| Fagron           | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1507402   | 32737     | 40       |
| Fagron           | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1704493   | 33501     | 40       |
| Fagron           | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1503255   | 32738     | 40       |
| Fagron           | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1603252/2 | 32842     | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 153944    | 32081     | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 153712    | 32083     | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 162553    | 32895     | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 162867    | 32896     | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 163533    | 33176     | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 170018    | 33177     | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 172191    | 33578     | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 172192    | 33579     | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 172220    | 33580     | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 172533    | 33741     | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 172827    | 33742     | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 172861    | 33743     | 40       |
| Caelo            | Wasser                                   | 172862    | 33744     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                               | Charge   | Proben-ID          | Spektren |
|-----------|----------------------------------------|----------|--------------------|----------|
| Caelo     | Wasser                                 | 172771   | 33745              | 40       |
| Caelo     | Wasser                                 | 171147   | 33977              | 40       |
| Caelo     | Wasser                                 | 172957   | 33978              | 40       |
| Caelo     | Wasser                                 | 180045   | 34136              | 40       |
| Caelo     | Wasser                                 | 181105   | 34137              | 40       |
| Caelo     | Wasser                                 | 181354   | 34139              | 40       |
| Caelo     | Wasser                                 | 182286   | 34243              | 40       |
| Caelo     | Wasser                                 | 181952   | 34244              | 40       |
| Caelo     | Wasser                                 | 192421   | 34765              | 40       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei | 1507402  | 32843              | 40       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei | 1704493  | 33631              | 40       |
| Caelo     | Wasser                                 | 15068701 | 31675 <sup>†</sup> | 15       |

- 18 896 Spektren aus insgesamt 399 Chargen von 197 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 398 Spektren von 138 *Apo-Ident*-Kunden aus 159 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 153 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant            | Substanz                               | Charge    | Spektren |
|----------------------|----------------------------------------|-----------|----------|
| Caelo                | Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...        | 17289003  | 1        |
| Caelo                | Aloe Vera-Gel 1:1 (konservie...        | 19191401  | 1        |
| Caelo                | Aloe Vera-Gel 10-fach konz.            | 19066601  | 1        |
| Caelo                | Aloe Vera-Gel 10-fach konz.            | 15185512  | 1        |
| Retterspitz/ Phoenix | Retterspitz äußerlich                  | 17224     | 1        |
| Retterspitz/ Phoenix | Retterspitz äußerlich                  | 18045     | 1        |
| Caelo                | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei | 1507402   | 1        |
| Caelo                | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei | 1704493   | 1        |
| Caelo                | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei | 1812018   | 1        |
| Caelo                | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei | 1605291   | 1        |
| Caelo                | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei | 1712023/2 | 1        |
| Fagron               | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei | 1410D020  | 4        |
| Fagron               | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei | 1507402   | 13       |
| Fagron               | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei | 15C12/E   | 1        |
| Fagron               | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei | 15C12E    | 1        |
| Fagron               | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei | 1609686   | 1        |
| Fagron               | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei | 1615584/2 | 2        |
| Fagron               | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei | 1706769/1 | 5        |
| Fagron               | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei | 161558412 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                                 | Charge             | Spektren |
|----------------------------|------------------------------------------|--------------------|----------|
| Fagron                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1706769            | 1        |
| Fagron                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1712018            | 4        |
| Fagron                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1712023/1          | 8        |
| Fagron                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 27121704           | 1        |
| Fagron                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1712023/2          | 14       |
| Fagron                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 102653/1           | 1        |
| Fagron                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1804245/1          | 5        |
| Fagron                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1802653/4          | 2        |
| Fagron                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 17122018           | 1        |
| Fagron                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1802654            | 5        |
| Fagron                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1808206/2          | 9        |
| Fagron                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1812150/2          | 4        |
| Fagron                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1704493            | 9        |
| Fagron                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1808206/1          | 1        |
| Fagron                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1605291            | 7        |
| Herkel B.V./Kehr           | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1808206/2          | 1        |
| Noweda                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1712023/2          | 1        |
| Phoenix                    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1804245/1          | 8        |
| Phönix                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1802653/1          | 1        |
| Phönix                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1802653/01         | 1        |
| Tiofarma B.V.              | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1410D020           | 1        |
| Apomix/ Sanacorp           | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 15C19/C            | 1        |
| Bombastus                  | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1803724/2          | 1        |
| Caelo                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1507318            | 3        |
| Caelo                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1702015            | 2        |
| Fagron                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 15C19/C            | 1        |
| Fagron                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1503255            | 17       |
| Fagron                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1507318            | 4        |
| Fagron                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1603252/2          | 10       |
| Fagron                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1701543/3          | 4        |
| Fagron                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1707302/1          | 7        |
| Fagron                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1702015(2Flaschen) | 1        |
| Fagron                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 2x1712024          | 1        |
| Fagron                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1800673/2          | 1        |
| Fagron                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1803724/2          | 12       |
| Fagron                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1806233/2          | 12       |
| Fagron                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1712017            | 1        |
| Fagron                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 720023-0003        | 1        |
| Fagron                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1712024            | 8        |
| Fagron                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1800673            | 1        |
| Fagron                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1806233/1          | 3        |
| Fagron                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 18000673/1         | 1        |
| Fagron                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1702015            | 13       |
| Fagron                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1900093            | 2        |
| Fagron                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1909673            | 3        |
| Fagron                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1612631            | 18       |
| Fragron                    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1702015            | 1        |
| Gehe                       | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1803724/2          | 1        |
| Gehe                       | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1909673            | 1        |
| GEHE                       | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1712024            | 1        |
| GEHE                       | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1803724/2          | 3        |
| GEHE                       | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1806233/2          | 2        |
| Caelo                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1704492            | 1        |
| Ichthyol/Gehe              | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1900093            | 1        |
| PHÖNIX                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1704492/1          | 1        |
| Fagron                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1800673/1          | 8        |
| Caelo                      | Wasser                                   | 17145001           | 3        |
| apomix/ Fiebig             | Wasser                                   | 17H24-T09-044709   | 1        |
| B.Braun Melsungen AG / ... | Wasser                                   | 18272011           | 1        |
| B.Braun Melsungen AG / ... | Wasser                                   | 18264014           | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz | Charge           | Spektren |
|----------------------------|----------|------------------|----------|
| Caelo                      | Wasser   | 16F13-T16-034297 | 1        |
| Caelo                      | Wasser   | 16F13-T18-34301  | 1        |
| Caelo                      | Wasser   | LOTAP0041        | 1        |
| Caelo                      | Wasser   | 17114801         | 1        |
| Caelo                      | Wasser   | 17B13-T04-041608 | 1        |
| Caelo                      | Wasser   | 13121720         | 1        |
| Caelo                      | Wasser   | 17277102         | 2        |
| Caelo                      | Wasser   | 17282701         | 2        |
| Caelo                      | Wasser   | 18042901         | 1        |
| Caelo                      | Wasser   | 18093501         | 1        |
| Caelo                      | Wasser   | 17K27-T16-050588 | 1        |
| Caelo                      | Wasser   | 18J10-01-060845  | 1        |
| Caelo                      | Wasser   | 19037701         | 1        |
| Caelo                      | Wasser   | 151005027617     | 1        |
| Caelo                      | Wasser   | LOTAP-SP0001     | 1        |
| Caelo                      | Wasser   | 18G16-T05-058132 | 1        |
| Caelo                      | Wasser   | 18178302         | 2        |
| Caelo                      | Wasser   | 16F13-T11-034264 | 1        |
| Caelo                      | Wasser   | LOTAP0078        | 1        |
| Caelo                      | Wasser   | 19152801         | 1        |
| Caelo                      | Wasser   | 17219101         | 1        |
| Caelo                      | Wasser   | 18110401         | 1        |
| Caelo                      | Wasser   | 1733981          | 1        |
| Caelo                      | Wasser   | 17211201         | 1        |
| Caelo                      | Wasser   | 15394201         | 1        |
| Caelo                      | Wasser   | 16223801         | 2        |
| Caelo                      | Wasser   | 14IL38           | 1        |
| Caelo                      | Wasser   | 17K27-T10-050547 | 1        |
| Caelo                      | Wasser   | 18178401         | 1        |
| Caelo                      | Wasser   | 18263401         | 1        |
| Caelo                      | Wasser   | 18254801         | 1        |
| Caelo                      | Wasser   | 18305401         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH / ... | Wasser   | 16127901         | 1        |
| Caesar & Loretz/Noweda     | Wasser   | 15394501         | 1        |
| Euro OTC                   | Wasser   | 16F14-T07-034326 | 1        |
| Fagron                     | Wasser   | 15D13-T09-021469 | 1        |
| Fagron                     | Wasser   | 16F13-T16-034297 | 1        |
| Fagron                     | Wasser   | 16F14-T09-034330 | 1        |
| Fagron                     | Wasser   | 16L12-T11-039624 | 1        |
| Fagron                     | Wasser   | 16F14-T03-034317 | 1        |
| Fagron                     | Wasser   | 16L12-T25-039642 | 2        |
| Fagron                     | Wasser   | 17H24-T11-047713 | 1        |
| Fagron                     | Wasser   | 17F23-T06-045760 | 1        |
| Fagron                     | Wasser   | 17E05T11044076   | 1        |
| Fagron                     | Wasser   | 17E05T07044067   | 1        |
| Fagron                     | Wasser   | 17K27-T09-050544 | 1        |
| Fagron                     | Wasser   | 18C19-T25        | 1        |
| Fagron                     | Wasser   | 15L15-T01-028672 | 1        |
| Fagron                     | Wasser   | 18E25-T01-056423 | 1        |
| Fagron                     | Wasser   | 15H25-T21-025683 | 1        |
| Fagron                     | Wasser   | 17C31-T05-043064 | 1        |
| Fagron                     | Wasser   | 16C23-T06-031423 | 1        |
| Fagron                     | Wasser   | 17L20-T02-051255 | 1        |
| Fagron                     | Wasser   | 18c13-T14-053737 | 1        |
| Fagron                     | Wasser   | 18C19-T28-054003 | 1        |
| Fagron                     | Wasser   | 19A18-T07-063531 | 1        |
| Fagron                     | Wasser   | 15H25-T14-025670 | 1        |
| Fagron                     | Wasser   | 16K25-C20-17409  | 1        |
| Fagron                     | Wasser   | 17K27-T11-050552 | 3        |
| Fagron                     | Wasser   | 18G16-T04-058129 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                    | Substanz                                 | Charge           | Spektren |
|------------------------------|------------------------------------------|------------------|----------|
| Fagron                       | Wasser                                   | 15L14-T14-028664 | 1        |
| Fagron                       | Wasser                                   | 15L15-T07-028685 | 1        |
| Fagron                       | Wasser                                   | 15H25-T18-025678 | 1        |
| Fagron                       | Wasser                                   | 18C19-T30-054012 | 2        |
| Fargon/Kehr                  | Wasser                                   | 16F13-T18-034301 | 1        |
| Fresenius /Noweda            | Wasser                                   | 19KK24GA         | 1        |
| Gehe                         | Wasser                                   | 17219101         | 1        |
| GEHE                         | Wasser                                   | 17114801         | 1        |
| Caelo                        | Wasser                                   | 18228801         | 2        |
| Hedinger                     | Wasser                                   | 219140           | 1        |
| Caelo                        | Wasser                                   | 18065601         | 3        |
| Fagron                       | Wasser                                   | 17E05-T01-044045 | 1        |
| Fagron                       | Wasser                                   | 18E07-T08-055699 | 1        |
| L30                          | Wasser                                   | 17291301         | 1        |
| Midas                        | Wasser                                   | 16C22-T07-031410 | 1        |
| Midas                        | Wasser                                   | 16L12-T25-039642 | 1        |
| Fagron                       | Wasser                                   | 15K10-T08-027626 | 1        |
| Phoenix                      | Wasser                                   | 15L14-T14-028664 | 1        |
| Phoenix                      | Wasser                                   | 3387             | 1        |
| Phönix                       | Wasser                                   | 18C19-T25-053991 | 1        |
| Phönix EK:8,37 EUR 2L        | Wasser                                   | 17B10-T18-041564 | 1        |
| Fagron                       | Wasser                                   | 15D13-T07-021465 | 1        |
| wepa                         | Wasser                                   | LOTAP0019        | 1        |
| wepa                         | Wasser                                   | LOTAP0034        | 1        |
| wepa                         | Wasser                                   | LOTAP0075        | 1        |
| Wepa                         | Wasser                                   | LOTAP0031        | 1        |
| Wepa                         | Wasser                                   | LOTAP0020        | 1        |
| Wepa                         | Wasser                                   | AP0072           | 1        |
| Wepa                         | Wasser                                   | LOTAP0072        | 1        |
| Wepa                         | Wasser                                   | LOTAP0080        | 1        |
| Wepa                         | Wasser                                   | LOTAP0084        | 1        |
| Wepa                         | Wasser                                   | LOTAP0087        | 1        |
| WEPA                         | Wasser                                   | LOTAP0015        | 1        |
| Wepa Apothekenbedarf         | Wasser                                   | LOTAP0050        | 1        |
| WEPA Apothekenbedarf Gm. . . | Wasser                                   | LOTAP0095        | 1        |
| Wepa/ Wepa                   | Wasser                                   | LOTAP0077        | 1        |
| Wepa/AHCA                    | Wasser                                   | LOTAP0099        | 1        |
| Wepa/Wepa                    | Wasser                                   | LOTAP0037        | 1        |
| WEPA/WEPA                    | Wasser                                   | LOTAP0088        | 1        |
| Caelo                        | Aloe Vera-Gel 10-fach konz.              | 15185503         | 1        |
| Fagron                       | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei   | 1503D009         | 1        |
| Fagron                       | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1704492/1        | 1        |
| Fagron                       | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma | 1503D017         | 1        |
| Caelo                        | Wasser                                   |                  | 1        |
| serumwerk bernburg - Gehe    | Wasser                                   |                  | 5        |

- 5542 Spektren von 516 *Apo-Ident*-Kunden aus 2701 Chargen von 138 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wasser und wässrige Lösungen* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die

folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 1085            | 0              | 22 960          |
| Typ B | 0              | 1683            | 2              | 18 756          |
| Typ C | 0              | 390             | 8              | 5530            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9597 %) | 100,0000 % (> 99,4470 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9442 %) | 99,8813 % (> 99,7033 %)  |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,7573 %) | 97,9899 % (> 97,2362 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz                                          | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Fenistil <sup>®</sup> Gel                         | 14,54                  | —                              |
| Sebexol <sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5             | 26,54                  | —                              |
| Sebexol <sup>®</sup> Basic pH 5 Rezepturgrundlage | 27,68                  | —                              |
| Wofacutan Waschlotion                             | 32,23                  | —                              |
| Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber                | 34,84                  | —                              |
| Dimeticon-Salbe 10% SR                            | 35,35                  | —                              |
| Excipial <sup>®</sup> U Hydrolotio                | 40,55                  | —                              |
| Abitima <sup>®</sup> clinic Gesichtscreme         | 46,60                  | —                              |
| Hans Karrer Lipolotion MikroSilber                | 65,58                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Wasser und wässrige Lösungen* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 32079     | 32079                  | 0,00                         | 32,79                              |
| 32785     | 32785                  | 0,00                         | 19,19                              |
| 34767     | 34767                  | 0,00                         | 32,44                              |
| 31146     | 31146                  | 0,00                         | 29,66                              |
| 31862     | 31862                  | 0,00                         | 29,86                              |
| 32313     | 32313                  | 0,00                         | 29,04                              |
| 31047     | 31047                  | 0,00                         | 26,88                              |
| 31857     | 31857                  | 0,00                         | 26,71                              |
| 33612     | 33612                  | 0,00                         | 26,29                              |
| 31671     | 31671                  | 0,00                         | 31,51                              |
| 31723     | 31723                  | 0,00                         | 29,99                              |
| 33430     | 33430                  | 0,00                         | 25,51                              |
| 33787     | 33787                  | 0,00                         | 29,56                              |
| 33431     | 33431                  | 0,00                         | 25,75                              |
| 31145     | 31145                  | 0,00                         | 31,06                              |
| 31866     | 31866                  | 0,00                         | 32,64                              |
| 31880     | 31880                  | 0,00                         | 33,66                              |
| 31881     | 31881                  | 0,00                         | 32,46                              |
| 31670     | 31670                  | 0,00                         | 30,94                              |
| 31722     | 31722                  | 0,00                         | 29,87                              |
| 31623     | 31623                  | 0,00                         | 31,45                              |
| 31675     | 31675                  | 0,00                         | 33,82                              |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Weißes Vaselineöl</b>                                        |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 32342-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Weißes Vaselineöl; Oleum Vaselini album

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz          | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------|-------|-------|-------|
| Weißes Vaselineöl | 2     | 1     | 3     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz          | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Weißes Vaselineöl | 162192   | 32342     | 40       | 20160729*  |
| Caelo     | Weißes Vaselineöl | 15380806 | 32565     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 965 Spektren aus insgesamt 490 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

| Lieferant | Substanz          | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Weißes Vaselineöl | 14338604 | 32454     | 40       |
| Caelo     | Weißes Vaselineöl | 14338604 | 32846     | 40       |

- 20 501 Spektren aus insgesamt 439 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant       | Substanz          | Charge   | Spektren |
|-----------------|-------------------|----------|----------|
| Caelo           | Weißes Vaselineöl | 18226101 | 1        |
| Caelo           | Weißes Vaselineöl | 17175506 | 1        |
| Cealo / Spangro | Weißes Vaselineöl | 16219204 | 1        |

- 5937 Spektren von 534 *Apo-Ident*-Kunden aus 2856 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Weißes Vaselineöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 80              | 0              | 23 965          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 20 501          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 3               | 0              | 5937            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9604 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7896 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz                           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Neribas <sup>®</sup> Fettsalbe     | 21,15                  | —                              |
| Pappelsalbe                        | 24,47                  | —                              |
| Majoransalbe                       | 25,66                  | —                              |
| Protegin <sup>®</sup> XN           | 25,74                  | —                              |
| Asche Basis <sup>®</sup> Fettsalbe | 27,69                  | —                              |
| Wachssalbe (stabilisiert)          | 44,05                  | —                              |
| Lygal <sup>®</sup> Kopfsalbe N 3%  | 44,93                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Weißes Vaselineöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 32342     | 32342              | 0,00                      | 24,91                           |
| 32565     | 32565              | 0,00                      | 25,72                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Wintergreenöl**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 05.05.2020  
Berichtsnummer 30455-2020-05-05  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

### Relevante Substanznamen

Wintergreenöl; Oleum gaultheria procumbens; Wintergrünöl

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz      | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------|-------|-------|-------|
| Wintergreenöl | 2     | 2     | 10    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz      | Charge         | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|----------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Wintergreenöl | 5411006-117696 | 31543     | 56       | entfällt   |
| Taoasis   | Wintergreenöl | 1828-125286    | 32807     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 96 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 23 949 Spektren aus insgesamt 490 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz      | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------|-------------|-----------|----------|
| Primavera | Wintergreenöl | 00129A27    | 34399     | 40       |
| Taoasis   | Wintergreenöl | 1953-128607 | 33624     | 40       |
| Taoasis   | Wintergreenöl | 1828-125286 | 32936     | 40       |
| Taoasis   | Wintergreenöl | 1953-128607 | 33625     | 40       |

- 20 421 Spektren aus insgesamt 437 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 11 Spektren von 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant       | Substanz      | Charge       | Spektren |
|-----------------|---------------|--------------|----------|
| Caelo           | Wintergreenöl | 10318703     | 1        |
| Caelo           | Wintergreenöl | 10318714     | 1        |
| Caelo           | Wintergreenöl | 13099205     | 1        |
| Caelo           | Wintergreenöl | 15087406     | 1        |
| Caelo           | Wintergreenöl | 13099202     | 1        |
| Taoasis         | Wintergreenöl | 423121-90971 | 1        |
| Taoasis         | Wintergreenöl | 97540        | 1        |
| Taoasis         | Wintergreenöl | 1303-121125  | 1        |
| Taoasis         | Wintergreenöl | 2170-291     | 1        |
| Taoasis/Taoasis | Wintergreenöl | 2387-7212    | 1        |
| Taoasis         | Wintergreenöl |              | 1        |

- 5929 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2848 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wintergreenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 96              | 0              | 23 949          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 159             | 1              | 20 421          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 10              | 1              | 5929            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:



|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9602 %) | 100,0000 % (> 93,7500 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9441 %) | 99,3750 % (> 97,5000 %)  |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,7728 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------|------------------------|--------------------------------|
| Nelkenöl | 275,85                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenzproben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31543     | 31543             | 0,00                      | 297,65                          |
| 32807     | 32807             | 0,00                      | 298,68                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ylang-Ylangöl**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 05.05.2020  
Berichtsnummer 31506-2020-05-05  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

### Relevante Substanznamen

Ylang-Ylangöl; Canangaöl; Oleum cananga odorata; Oleum ylang-ylang; Ylang-Ylang extra

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz      | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------|-------|-------|-------|
| Ylang-Ylangöl | 4     | 2     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz      | Charge        | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|---------------|-----------|----------|------------|
| Primavera | Ylang-Ylangöl | 00403M26      | 34382     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Ylang-Ylangöl | 140114-115612 | 31506     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Ylang-Ylangöl | 07122-119828  | 31653     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Ylang-Ylangöl | 41813-124965  | 32808     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 845 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz      | Charge         | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------|----------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Ylang-Ylangöl | 43197-126348   | 33049     | 40       |
| Taoasis   | Ylang-Ylangöl | B966015-128199 | 33648     | 40       |

- 20 501 Spektren aus insgesamt 438 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 5940 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2859 Chargen von 144 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ylang-Ylangöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 200             | 0              | 23 845          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 34              | 46             | 20 501          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 5940            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9599 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 42,5000 % (> 38,7500 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7926 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz            | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------|------------------------|--------------------------------|
| Muskatellersalbeiöl | 38,81                  | –                              |
| Petitgrainöl        | 50,37                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ylang-Ylangöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenzproben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 34382     | 34382             | 0,00                      | 69,23                           |
| 32808     | 32808             | 0,00                      | 74,63                           |
| 31506     | 31506             | 0,00                      | 86,50                           |
| 31653     | 31653             | 0,00                      | 35,65                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Zedernholzöl</b>                                             |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30654-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Zedernholzöl; Oleum cedrus deodara; Zedernöl

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz     | Typ A | Typ B | Typ C |
|--------------|-------|-------|-------|
| Zedernholzöl | 3     | 3     | 21    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant        | Substanz     | Charge         | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|------------------|--------------|----------------|-----------|----------|------------|
| Apotheker Bau... | Zedernholzöl | 2.880926.1507  | 31851     | 60       | entfällt   |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 7891018-121034 | 31777     | 60       | entfällt   |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 1627-125061    | 33199     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 23 885 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz     | Charge              | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------|---------------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Zedernholzöl | 26473-83914BAG90451 | 30750     | 40       |
| Taoasis   | Zedernholzöl | 1627-124623         | 32268     | 40       |
| Taoasis   | Zedernholzöl | 1802-1975           | 34102     | 40       |

- 20 461 Spektren aus insgesamt 437 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 31 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 22 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 21 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant        | Substanz     | Charge         | Spektren |
|------------------|--------------|----------------|----------|
| Biofrid / Noweda | Zedernholzöl | 17066          | 1        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 32812-113008   | 3        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 381008-116967  | 1        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 7711023-120348 | 1        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 7891019-121034 | 1        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 831018-122540  | 1        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 7891018-120108 | 1        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 831018-123089  | 2        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 831018-124172  | 1        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 1627-125917    | 1        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 1627-127827    | 1        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 18302-128288   | 1        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 1802-128288    | 3        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 1802-750       | 3        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 1802-972       | 1        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 1802-1975      | 1        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 2339-3615      | 2        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 2339-3450      | 1        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | SAP709-5143    | 1        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 461016-6429    | 1        |
| Taoasis/Phönix   | Zedernholzöl | 3292687        | 1        |
| Taoasis          | Zedernholzöl | 1627-125061    | 2        |

- 5909 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2838 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zedernholzöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahl



len der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 160             | 0              | 23 885          |
| Typ B | 0              | 80              | 40             | 20 461          |
| Typ C | 0              | 31              | 0              | 5909            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9600 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9442 %) | 66,6667 % (> 64,1667 %)  |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,7688 %) | 100,0000 % (> 80,6452 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Cistrosenöl        | 15,63                  | —                              |
| Ysopöl             | 20,43                  | —                              |
| Vetiver Bourbon Öl | 22,60                  | —                              |
| Ingweröl           | 24,33                  | —                              |
| Majoranöl          | 25,07                  | —                              |
| Myrtenöl           | 34,51                  | —                              |
| Schafgarbenöl      | 37,74                  | —                              |
| Lachsöl            | 41,82                  | —                              |
| Immortelleöl       | 43,12                  | —                              |
| Angelikawurzelöl   | 43,65                  | —                              |
| Zypressenöl        | 45,73                  | —                              |
| Niaouliöl          | 49,88                  | —                              |
| Rosmarin Campheröl | 49,91                  | —                              |
| Karottensamenöl    | 50,05                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Zedernholzöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.



### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31777     | 31777              | 0,00                      | 68,13                           |
| 33199     | 33199              | 0,00                      | 65,25                           |
| 31851     | 31851              | 0,00                      | 20,43                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Zimtöl (Ceylon)**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 05.05.2020  
Berichtsnummer 30957-2020-05-05  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

### Relevante Substanznamen

Zimtöl (Ceylon); Oleum cinnamomi ceylanici; Zimtrinde 60%; Zimtrindeöl

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz        | Typ A | Typ B | Typ C |
|-----------------|-------|-------|-------|
| Zimtöl (Ceylon) | 4     | 1     | 1     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz        | Charge                | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------|-----------------------|-----------|----------|------------|
| Primavera | Zimtöl (Ceylon) | 00221A27              | 34375     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Zimtöl (Ceylon) | 121108-109782BAG90451 | 30957     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Zimtöl (Ceylon) | 1311130547-119819     | 31648     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Zimtöl (Ceylon) | 415-770               | 34107     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 865 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz        | Charge     | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------|------------|-----------|----------|
| Taoasis   | Zimtöl (Ceylon) | 415-126411 | 32791     | 40       |
| Taoasis   | Zimtöl (Ceylon) | 415-126411 | 33202     | 40       |

- 20 501 Spektren aus insgesamt 439 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz        | Charge     | Spektren |
|-----------|-----------------|------------|----------|
| Taoasis   | Zimtöl (Ceylon) | 415-129078 | 4        |

- 5936 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2858 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zimtöl (Ceylon)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 180             | 0              | 23 865          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 20 501          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 4               | 0              | 5936            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9599 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7839 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz             | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------|------------------------|--------------------------------|
| Siam-Benzoe (Lösung) | 105,55                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Zimtöl (Ceylon)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30957     | 30957              | 0,00                      | 223,74                          |
| 31648     | 31648              | 0,00                      | 176,16                          |
| 34107     | 34107              | 0,00                      | 178,27                          |
| 34375     | 34375              | 0,00                      | 105,55                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Zirbelkieferöl</b>                                           |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31553-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Zirbelkieferöl; Oleum pinus cembra

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz       | Typ A | Typ B | Typ C |
|----------------|-------|-------|-------|
| Zirbelkieferöl | 4     | 2     | 2     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz       | Charge       | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------------|--------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Zirbelkieferöl | 4892-117271  | 31553     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Zirbelkieferöl | 3023-120087  | 31680     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Zirbelkieferöl | 12069-127103 | 32934     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Zirbelkieferöl | 10304-128929 | 33645     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 845 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz       | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------|------------------|-----------|----------|
| Primavera | Zirbelkieferöl | 00661A27         | 34386     | 40       |
| Taoasis   | Zirbelkieferöl | 201610159-126370 | 32793     | 40       |



- 20 501 Spektren aus insgesamt 438 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz       | Charge  | Spektren |
|-----------|----------------|---------|----------|
| Caelo     | Zirbelkieferöl | 6158653 | 1        |
| Oswald    | Zirbelkieferöl | 9971217 | 1        |

- 5938 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2857 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zirbelkieferöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 200             | 0              | 23 845          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 40             | 20 501          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 2               | 0              | 5938            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9599 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9443 %) | 50,0000 % (> 46,2500 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8012 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz          | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------|------------------------|--------------------------------|
| Weihrauchöl       | 14,57                  | —                              |
| Kiefernadelöl     | 19,07                  | —                              |
| Fichtennadelöl    | 20,53                  | —                              |
| Angelikawurzelöl  | 22,13                  | —                              |
| Weißtannenöl      | 23,16                  | —                              |
| Latschenkiefernöl | 25,28                  | —                              |
| Spearmintöl       | 26,40                  | —                              |
| Ingweröl          | 32,03                  | —                              |
| Cistrosenöl       | 34,17                  | —                              |
| Zypressenöl       | 38,22                  | —                              |
| Majoranöl         | 40,09                  | —                              |
| Wacholderbeeröl   | 55,80                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Zirbelkieferöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31553     | 31553              | 0,00                      | 21,19                           |
| 33645     | 33645              | 0,00                      | 17,76                           |
| 31680     | 31680              | 0,00                      | 14,57                           |
| 32934     | 32934              | 0,00                      | 28,93                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.2-2020-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Zypressenöl</b>                                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 05.05.2020                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30457-2020-05-05                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Zypressenöl; Oleum cupressus sempervirens

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz    | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------|-------|-------|-------|
| Zypressenöl | 4     | 3     | 14    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz    | Charge       | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------|--------------|-----------|----------|------------|
| Primavera | Zypressenöl | 00177G25     | 33802     | 40       | entfällt   |
| Primavera | Zypressenöl | 00403L25     | 33954     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Zypressenöl | 732-119820   | 31656     | 60       | entfällt   |
| Taoasis   | Zypressenöl | 43953-129229 | 33623     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 50 566 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 23 865 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 159 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz    | Charge        | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------|---------------|-----------|----------|
| Primavera | Zypressenöl | 00586C26      | 34169     | 40       |
| Primavera | Zypressenöl | 00660L26      | 34394     | 40       |
| Taoasis   | Zypressenöl | 107527-125443 | 32806     | 40       |
| Taoasis   | Zypressenöl | 107527-125443 | 33045     | 40       |

- 20 421 Spektren aus insgesamt 437 Chargen von 203 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 24 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz    | Charge        | Spektren |
|-----------|-------------|---------------|----------|
| Taoasis   | Zypressenöl | 487749-107790 | 1        |
| Taoasis   | Zypressenöl | 487749-108547 | 1        |
| Taoasis   | Zypressenöl | 514085-111139 | 1        |
| Taoasis   | Zypressenöl | 33720-115882  | 1        |
| Taoasis   | Zypressenöl | 33720-118623  | 1        |
| Taoasis   | Zypressenöl | 33720-118895  | 2        |
| Taoasis   | Zypressenöl | 1039-121894   | 3        |
| Taoasis   | Zypressenöl | 1039-122434   | 1        |
| Taoasis   | Zypressenöl | 341012-123298 | 1        |
| Taoasis   | Zypressenöl | 107527-125443 | 2        |
| Taoasis   | Zypressenöl | 107527-125965 | 1        |
| Taoasis   | Zypressenöl | 107527-27014  | 1        |
| Taoasis   | Zypressenöl | 107527-127323 | 6        |
| Taoasis   | Zypressenöl | 45953-129229  | 1        |
| Taoasis   | Zypressenöl | 43953-129229  | 1        |

- 5916 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 2844 Chargen von 143 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zypressenöl* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 180             | 0              | 23 865          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 148             | 12             | 20 421          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 23              | 1              | 5916            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9599 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9441 %) | 92,5000 % (> 90,6250 %)  |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,7694 %) | 95,8333 % (> 83,3333 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

| Substanz        | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------|------------------------|--------------------------------|
| Majoranöl       | 30,19                  | —                              |
| Cistrosenöl     | 30,34                  | —                              |
| Myrtenöl        | 34,33                  | —                              |
| Ingweröl        | 49,31                  | —                              |
| Karottensamenöl | 50,55                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31656     | 31656              | 0,00                      | 71,50                           |
| 33623     | 33623              | 0,00                      | 69,21                           |
| 33802     | 33802              | 0,00                      | 50,12                           |
| 33954     | 33954              | 0,00                      | 50,57                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe

mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





## *Anhang A: Zusätzliche Kalibrierproben (Typ A)*

Entfällt.



## Anhang B: Zusätzliche Validierproben (Typ B)

In die Validierung gehen notwendigerweise auch Spektren von Substanzen ein, die nicht mit diesem Modell identifiziert werden können. Auf diese Weise wird überprüft, dass das Modell auch unbekannte Substanzen abweist. Die Spektren dieser Proben wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie werden dem *Typ B* zugeordnet. Darunter befinden sich auch die Kalibrierspektren von anderen Modellen.

Die Proben stammen aus 77 Chargen. Daran wurden 3330 Spektren aufgenommen. Die Spektren, die an unabhängigen Proben von Substanzen aufgenommen wurden, die mit dem Modell identifiziert werden können, sind bei den einzelnen Substanzen jeweils im Abschnitt *Typ B* aufgelistet und tauchen in dieser Liste nicht noch einmal auf.

| Lieferant     | Substanz                                          | Charge           | Spektren | Zertifikat |
|---------------|---------------------------------------------------|------------------|----------|------------|
| Actavis       | Abitima <sup>®</sup> clinic Körperloti-<br>on     | 145054           | 40       | entfällt   |
| Actavis       | Abitima <sup>®</sup> clinic Körperloti-<br>on     | 159997           | 40       | entfällt   |
| Actavis       | Abitima <sup>®</sup> clinic Körperloti-<br>on     | 159997           | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff     | Anefug <sup>®</sup> Simplex                       | 234280           | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff     | Anefug <sup>®</sup> Simplex                       | 237590           | 40       | 1407216    |
| Primavera     | Anissamenöl                                       | 00480L26         | 40       | entfällt   |
| Koko          | dermaviduals <sup>®</sup> Basisgel                | L003L13          | 60       | entfällt   |
| Allergika     | Dermifant <sup>®</sup> Kinderlotion               | 1301020          | 80       | entfällt   |
| Allergika     | Dermifant <sup>®</sup> Kinderlotion               | 1306020          | 40       | entfällt   |
| Allergika     | Dermifant <sup>®</sup> Kinderlotion               | 1607080          | 40       | entfällt   |
| Allergika     | Dermifant <sup>®</sup> Kinderlotion               | 1705081          | 40       | entfällt   |
| Primavera     | Douglasfichtenöl                                  | 00539M26         | 40       | entfällt   |
| Caelo         | Fichtennadel-<br>Franzbranntwein                  | 162091           | 40       | 20160713*  |
| Fagron        | Fitalite <sup>TM</sup>                            | 14B18-T01-010352 | 60       | entfällt   |
| Fagron        | Fitalite <sup>TM</sup>                            | 14B18-T01-010352 | 60       | entfällt   |
| Fagron        | Fitalite <sup>TM</sup>                            | 1503259          | 40       | entfällt   |
| Fagron        | Fitalite <sup>TM</sup>                            | 1503259          | 40       | entfällt   |
| Fagron        | Fitalite <sup>TM</sup>                            | 1503259          | 40       | entfällt   |
| Pharmapol     | Glyceroltrinitrat 5%                              | 228718           | 40       | entfällt   |
| Pharmapol     | Glyceroltrinitrat 5%                              | 232961           | 60       | entfällt   |
| Primavera     | Ho-Blätteröl                                      | 00388M26         | 40       | entfällt   |
| Primavera     | Jasmin, 4% in Weingeist                           | 00184A27         | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma | Kerasal <sup>®</sup> Basissalbe                   | M031             | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma | Kerasal <sup>®</sup> Basissalbe                   | N011             | 40       | entfällt   |
| Primavera     | Lavandinöl                                        | 00508L26         | 40       | entfällt   |
| Primavera     | Lavendelsalbeiöl                                  | 00057G26         | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff     | Linola <sup>®</sup> akut 0,5%                     | 334620           | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff     | Linola <sup>®</sup> Sonnenschutz LSF<br>50 Lotion | 134530           | 40       | entfällt   |
| Primavera     | Litseaöl                                          | 00496L26         | 40       | entfällt   |
| Caelo         | Melkfett Spezial ohne<br>Osmaron <sup>®</sup>     | 162049           | 40       | 20160711*  |
| Paddock       | Ora-Blend <sup>®</sup>                            | 2280130          | 40       | entfällt   |
| Perrigo       | Ora-Blend <sup>®</sup> SF                         | 3112578          | 40       | entfällt   |
| Fagron        | Ora-Plus <sup>®</sup>                             | 3334081          | 60       | entfällt   |
| Perrigo       | Ora-Plus <sup>®</sup>                             | 3334081          | 40       | entfällt   |
| Fagron        | Ora-Sweet <sup>®</sup>                            | 3062252          | 40       | entfällt   |
| Perrigo       | Ora-Sweet <sup>®</sup>                            | 3062252          | 40       | entfällt   |
| Stiefel       | Physiogel <sup>®</sup> Hypoallergen<br>Creme      | 343P             | 40       | entfällt   |
| Stiefel       | Physiogel <sup>®</sup> Hypoallergen<br>Creme      | 6940             | 40       | entfällt   |
| Stoko         | Praecutan <sup>®</sup> Lotion F                   | 0915777806       | 40       | entfällt   |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant          | Substanz                        | Charge                | Spektren | Zertifikat |
|--------------------|---------------------------------|-----------------------|----------|------------|
| Stoko              | Praecutan <sup>®</sup> Lotion F | 011657101571          | 40       | entfällt   |
| Einhorn-Apoth. ... | Rizol-Rohstoff                  | AL0413-1              | 60       | entfällt   |
| Primavera          | Rose 10%                        | 00721716              | 40       | entfällt   |
| Primavera          | Rose, rein (etherisches Öl)     | 00099L26              | 40       | entfällt   |
| Taoasis            | Rose, rein (etherisches Öl)     | 12014-120330H08       | 40       | entfällt   |
| Salderman Gmb...   | Salderman Basis Emulsion        | 180123                | 40       | entfällt   |
| Primavera          | Sanddornfruchtfleischöl Bio     | 00346E26              | 40       | entfällt   |
| Taoasis            | Schwarzkümmelöl                 | 504511-115611         | 40       | entfällt   |
| Bene               | Thrombocid <sup>®</sup> Gel     | 401B101               | 40       | entfällt   |
| Bene               | Thrombocid <sup>®</sup> Gel     | 401B101               | 40       | entfällt   |
| Bene               | Thrombocid <sup>®</sup> Gel     | 403I143               | 40       | entfällt   |
| Bene               | Thrombocid <sup>®</sup> Gel     | 403I143               | 40       | entfällt   |
| Bene               | Thrombocid <sup>®</sup> Gel     | 403I143               | 40       | entfällt   |
| Bene               | Thrombocid <sup>®</sup> Salbe   | 410B113               | 40       | entfällt   |
| Bene               | Thrombocid <sup>®</sup> Salbe   | 410B113               | 40       | entfällt   |
| Bene               | Thrombocid <sup>®</sup> Salbe   | 408C141               | 40       | entfällt   |
| Bene               | Thrombocid <sup>®</sup> Salbe   | 409A151               | 40       | entfällt   |
| Taoasis            | Tolu Res. 50% Öl                | 493887-105383BAC90451 | 40       | entfällt   |
| Primavera          | Tolu Resinoid                   | 00115A25              | 40       | entfällt   |
| Taoasis            | Tonka Extrakt                   | 3636K08               | 40       | entfällt   |
| Bayer              | Ultrabas <sup>®</sup>           | 33851A                | 40       | entfällt   |
| Bayer              | Ultrapril <sup>®</sup>          | 22100A                | 40       | entfällt   |
| Caelo              | Ultraschall-Kontakt-Gel         | 12031301              | 40       | entfällt   |
| Bayer              | Ultrasicc <sup>®</sup>          | 33614A                | 40       | entfällt   |
| Taoasis            | Vanilleextraktöl                | 789171-114788         | 40       | entfällt   |
| Caelo              | Vario-Grundlage                 | 12077902              | 50       | 1405329    |
| Caelo              | Vario-Grundlage                 | 13257102              | 40       | 1405330    |
| Fagron             | Versatile <sup>TM</sup>         | 14B19-T02-010391      | 60       | entfällt   |
| Fagron             | Versatile <sup>TM</sup>         | 14B19-T02-010391      | 60       | entfällt   |
| Fagron             | Versatile <sup>TM</sup>         | 1503256               | 40       | entfällt   |
| Fagron             | Versatile <sup>TM</sup>         | 1503256               | 40       | entfällt   |
| Fagron             | Versatile <sup>TM</sup>         | 1503256               | 40       | entfällt   |
| Fagron             | Versatile <sup>TM</sup> Rich    | 14B19-T08-010395      | 60       | entfällt   |
| Fagron             | Versatile <sup>TM</sup> Rich    | 14B19-T04-010395      | 60       | entfällt   |
| Fagron             | Versatile <sup>TM</sup> Rich    | 1503257               | 40       | entfällt   |
| Fagron             | Versatile <sup>TM</sup> Rich    | 1503257               | 40       | entfällt   |
| Fagron             | Versatile <sup>TM</sup> Rich    | 1503257               | 40       | entfällt   |
| Primavera          | Zitronenverbenaöl               | 00540M26              | 40       | entfällt   |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

## Anhang C: Zusätzliche Validierproben (Typ C)

In die Validierung mit Spektren aus dem Feld gehen die Spektren von Substanzen ein, die nicht mit diesem Modell identifiziert werden können. Auf diese Weise wird überprüft, dass das Modell auch unbekannte Substanzen abweist. Die Spektren dieser Proben wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie gehören zum *Typ C*. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

Die Proben stammen aus 86 Chargen. Daran wurden 144 Spektren aufgenommen. Die Validierungsspektren von unabhängigen Proben aus dem Feld, die von Substanzen stammen, die mit dem Modell identifiziert werden können, sind bei den einzelnen Substanzen jeweils im Abschnitt *Typ C* aufgelistet und tauchen in dieser Liste nicht noch einmal auf.

| Lieferant                | Substanz                             | Charge               | Spektren |
|--------------------------|--------------------------------------|----------------------|----------|
| Dr. Wolff                | Anefug <sup>®</sup> Simplex          | 136840               | 1        |
| Anzag                    | Capsaicin Flüssigextr...             | 120503801            | 1        |
| Euro OTC                 | Capsaicin Flüssigextr...             | 6061204              | 1        |
| Euro OTC                 | Capsaicin Flüssigextr...             | 12111205             | 1        |
| Euro OTC                 | Capsaicin Flüssigextr...             | 1201010-01           | 1        |
| Euro OTC                 | Capsaicin Flüssigextr...             | 1205038-01           | 2        |
| EUro/AHD                 | Capsaicin Flüssigextr...             | 1205038-02           | 1        |
| Allergika/Kehr           | Dermifant <sup>®</sup> Kinderlotion  | 1604060              | 1        |
| Sanacorp EK:10,80 ...    | Dermifant <sup>®</sup> Kinderlotion  | 1705111              | 1        |
| Fagron                   | Fitalite <sup>™</sup>                | 1503259              | 2        |
| Gehe                     | Glyceroltrinitrat 5%                 | 214895               | 1        |
| Gehe                     | Glyceroltrinitrat 5%                 | 221414               | 3        |
| Pharmapohl               | Glyceroltrinitrat 5%                 | 18102013A            | 1        |
| Pharmapol                | Glyceroltrinitrat 5%                 | 219108               | 4        |
| Pharmapol                | Glyceroltrinitrat 5%                 | 224310               | 5        |
| Pharmapol                | Glyceroltrinitrat 5%                 | 224310(ex)224658(in) | 1        |
| Pharmapol                | Glyceroltrinitrat 5%                 | 226578               | 9        |
| Pharmapol                | Glyceroltrinitrat 5%                 | 228718               | 11       |
| Pharmapol                | Glyceroltrinitrat 5%                 | 25041301             | 1        |
| Pharmapol                | Glyceroltrinitrat 5%                 | AKD81                | 1        |
| Pharmapol                | Glyceroltrinitrat 5%                 | 232961               | 3        |
| Pharmapol                | Glyceroltrinitrat 5%                 | 234783               | 2        |
| Pharmapol Arzneimitte... | Glyceroltrinitrat 5%                 | 232961               | 6        |
| Pharmapol/Zentrum Apo    | Glyceroltrinitrat 5%                 | 2913A-07002          | 1        |
| Anzag/Galderma           | Kerasal <sup>®</sup> Basissalbe      | S075                 | 1        |
| Galderma/Gehe            | Kerasal <sup>®</sup> Basissalbe      | S061                 | 1        |
| Galderma/Anzag           | Kerasal <sup>®</sup> Basissalbe      | S041                 | 4        |
| Spirig                   | Kerasal <sup>®</sup> Basissalbe      | LOTR012              | 1        |
| Spirig Pharma            | Kerasal <sup>®</sup> Basissalbe      | N021                 | 1        |
| Spirig/Gehe              | Kerasal <sup>®</sup> Basissalbe      | S076                 | 1        |
| Spirig/Sanacorp          | Kerasal <sup>®</sup> Basissalbe      | N011                 | 1        |
| Caelo                    | Milch Cordes <sup>®</sup> O/W Emu... | 13D001               | 2        |
| Ichthyol                 | Milch Cordes <sup>®</sup> O/W Emu... | 60613                | 1        |
| Ichthyol - Gesellschaft  | Milch Cordes <sup>®</sup> O/W Emu... | 11D037               | 1        |
| Ichthyol / Noweda        | Milch Cordes <sup>®</sup> O/W Emu... | 12D008               | 5        |
| IchthyolGmbH/Anzag       | Milch Cordes <sup>®</sup> O/W Emu... | 12D003               | 2        |
| Ichthyol, Noweda         | Milch Cordes <sup>®</sup> O/W Emu... | 13d007               | 1        |
| Fagron                   | Ora-Blend <sup>®</sup> SF            | 3745164              | 1        |
| Fagron                   | Ora-Blend <sup>®</sup> SF            | 4136370              | 1        |
| Gehe                     | Ora-Blend <sup>®</sup> SF            | 2038178              | 1        |
| Gehe                     | Ora-Blend <sup>®</sup> SF            | 3112578              | 1        |
| Perrigo                  | Ora-Blend <sup>®</sup> SF            | 2088609              | 1        |
| Phönix                   | Ora-Blend <sup>®</sup> SF            | 3434856              | 2        |
| Phönix                   | Ora-Blend <sup>®</sup> SF            | 3475164              | 1        |
| Fagron                   | Ora-Sweet <sup>®</sup>               | 3414679              | 1        |
| Fagron                   | Ora-Sweet <sup>®</sup>               | 4247427              | 2        |
| GSK Stiefel              | Physiogel <sup>®</sup> Hypoallerg... | 859R                 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant          | Substanz                             | Charge            | Spektren |
|--------------------|--------------------------------------|-------------------|----------|
| GSK/Stiefel        | Physiogel <sup>®</sup> Hypoallerg... | 538T              | 1        |
| PHOENIX 21.10.2013 | Physiogel <sup>®</sup> Hypoallerg... | 1142N             | 1        |
| Phoenix/Stiefel    | Physiogel <sup>®</sup> Hypoallerg... | 399P              | 1        |
| Stiefel            | Physiogel <sup>®</sup> Hypoallerg... | 926Q              | 1        |
| Stiefel            | Physiogel <sup>®</sup> Hypoallerg... | 270T              | 1        |
| Stiefel            | Physiogel <sup>®</sup> Hypoallerg... | 537T              | 1        |
| Stiefel/Noweda     | Physiogel <sup>®</sup> Hypoallerg... | 163R              | 1        |
| Stiefel/Sanacorp   | Physiogel <sup>®</sup> Hypoallerg... | 10000             | 1        |
| Dyckerhoff         | Regeneresen                          | 60611dü-2         | 1        |
| Dyckerhoff         | Regeneresen                          | 150173th-2        | 1        |
| Dyckerhoff         | Regeneresen                          | 1202920v-2        | 1        |
| Dyckerhoff         | Regeneresen                          | 120323Lu-2        | 1        |
| Dyckerhoff         | Regeneresen                          | 120313Kn-2        | 1        |
| Dyckerhoff         | Regeneresen                          | 1503839-Na        | 1        |
| Dyckerhoff         | Regeneresen                          | 120333NN-2        | 1        |
| Dyckerhoff         | Regeneresen                          | 120053NNR-2       | 1        |
| Arkeo Immun UG     | Rizol-Rohstoff                       | 1192HJ            | 2        |
| Caelo              | Rizol-Rohstoff                       | 15144304          | 1        |
| Steidl/Phytolab    | Rizol-Rohstoff                       | 200812174102290   | 1        |
| Taoasis            | Tolu Res. 50% Öl                     | 493887-105384     | 1        |
| Taoasis            | Tolu Res. 50% Öl                     | 546022-114802     | 2        |
| Taoasis            | Tolu Res. 50% Öl                     | 546022-122636     | 1        |
| Taoasis            | Tolu Res. 50% Öl                     | 23772-118646      | 1        |
| Taoasis            | Tolu Res. 50% Öl                     | 23772-119167      | 1        |
| Caelo              | Vario-Grundlage                      | 13143401          | 1        |
| Caelo              | Vario-Grundlage                      | 14331902          | 4        |
| Caelo              | Vario-Grundlage                      | 16032402          | 1        |
| Caelo              | Vario-Grundlage                      | 13257102          | 2        |
| Caelo              | Vario-Grundlage                      | 12077902          | 1        |
| Bombastus          | Vario-Grundlage                      | 12375801          | 1        |
| Phoenix 30.1.2013  | Vario-Grundlage                      | 12172501          | 1        |
| Fagron             | Versatile <sup>TM</sup>              | 1503256           | 1        |
| Fagron             | Versatile <sup>TM</sup>              | 14B19-T02-010391  | 2        |
| Fagron             | Versatile <sup>TM</sup> Rich         | 247224-0002       | 1        |
| Fagron             | Versatile <sup>TM</sup> Rich         | 14B19-T04-0130395 | 1        |
| Fagron             | Versatile <sup>TM</sup> Rich         | 1503257           | 4        |
| Phönix             | Versatile <sup>TM</sup> Rich         | 1503258           | 1        |
| Taoasis            | Wildrosen-Öl                         | 99149-99474       | 1        |
| Taoasis            | Wildrosen-Öl                         | 106177-106175     | 1        |

## Anhang D: Anforderungen an die Validierung

Um eine Einhaltung des gesicherten Standes der Wissenschaft zu gewährleisten, müssen die einzelnen Methoden zur Herstellung und Prüfung unter bestimmten Voraussetzungen validiert werden (vgl. § 34 Abs. 1 Nr. 3, § 35 Abs. 1 Nr. 4 und Abs. 4 Satz 1 Nr. 2 b, Abs. 6 Satz 3 *ApoBetrO*). Die *ApoBetrO* enthält in § 1 a Abs. 16 eine Legaldefinition:

*„Validierung ist das Erbringen eines dokumentierten Nachweises, der mit hoher Sicherheit belegt, dass durch einen spezifischen Prozess oder ein Standardarbeitsverfahren ein Arzneimittel hergestellt und geprüft wird, das den vorher festgelegten Qualitätsmerkmalen entspricht.“*

Durch eine Validierungsdokumentation lässt sich nachweisen, dass Methoden oder Geräte, welche nicht im Arzneibuch beschrieben sind, i. S. v. § 6 Abs. 1 Satz 3 *ApoBetrO* die gleichen Ergebnisse wie solche aus dem Arzneibuch erzielen. Bei den Anforderungen an die geforderte Validierung ist wiederum zu beachten, ob die jeweilige Prüfmethode bereits im Arzneibuch enthalten ist.

Die NIR-Spektroskopie als Prüfmethode im Allgemeinen muss nach der ausdrücklichen Regelung im *Ph. Eur. Abschnitt 1.1*, nicht validiert werden [3], da sie bereits im *Abschnitt 2.2.40* des *Ph. Eur.* als Anwendungsgebiet für die Identifikation von Ausgangsstoffen beschrieben ist.

Ein spezielles Validierungserfordernis besteht jedoch für die Referenzdatenbank. Mit dem vorliegenden Dokument wird dieser Anforderung entsprochen. Weitere Vorschriften oder Regelungen, wie dieser Nachweis erbracht werden muss, bestehen nicht. Gefordert ist, dass die Verfahren dieselben Ergebnisse wie die Methoden und Geräte des Arzneibuchs gewährleisten [17].

Die Durchführung von Identitätsprüfungen mit *Apo-Ident* ist somit auch dann möglich, wenn das Verfahren der NIR-Spektroskopie in der Arzneibuch-Monographie der Substanz zur Identitätsprüfung nicht angeordnet wird. Jede NIR-Analyse mit *Apo-Ident* weist mehrere, oft alle Molekülgruppen nach und ist daher mit einer Reihe einzelner gezielter chemischer Nachweise vergleichbar [4]. Damit ersetzt der Identitätsnachweis mit *Apo-Ident* die Prüfreihe der Monographie (mit zwei oder mehreren Kombinationen von Prüfungen).

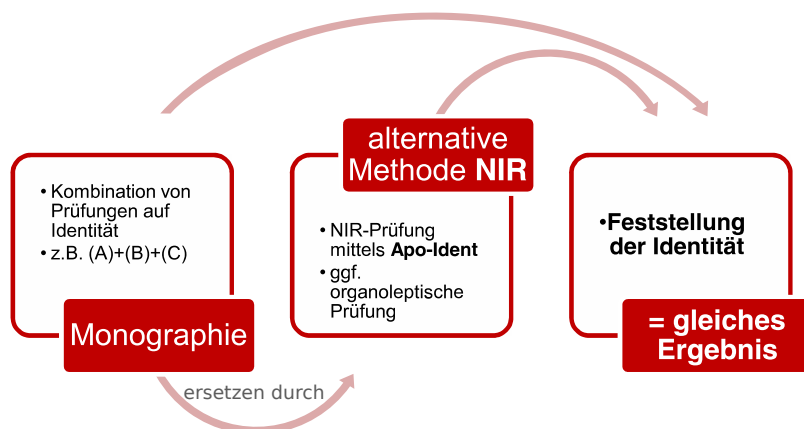


**Abbildung 2:** Die Kombination von Prüfungen der Monographie wird durch die alternative Methode NIR-Spektroskopie mittels *Apo-Ident* ersetzt. Dies ist zulässig, weil beide Prüfverfahren zur Feststellung der Identität des Ausgangsstoffes führen.

Mit der vorliegenden Validierungsdokumentation wird der Nachweis erbracht, dass mit *Apo-Ident* die gleichen Ergebnisse wie mit den Arzneibuch-Methoden, d.h. die Bestätigung der Identität des Ausgangsstoffes [2], erzielt werden.

## **Anhang E: Konformität von Apo-Ident mit dem Europäischen Arzneibuch**

Laut *Ph. Eur. Abschnitt 2.2.40* ist NIR-Spektroskopie grundsätzlich geeignet für die: „Identifizierung von Wirkstoffen, Hilfsstoffen, Darreichungsformen, Zwischenprodukten der Herstellung, chemischen Ausgangsstoffen und Verpackungsmaterialien“ [3].

Dass *Apo-Ident* den weiteren Kriterien des Europäischen Arzneibuches unter den Überschriften des *Abschnitts 2.2.40*

- Apparatur
- Messmethoden
- Probenvorbereitung und Probenpräsentation
- Überprüfung der Funktionsfähigkeit des Geräts
- Identifizierung und Charakterisierung (qualitative Analyse)
- Quantitative Analyse
- Laufende Modellevaluierung
- Übertragen von Datenbanken
- Datenspeicherung

entspricht, kann anhand der Dokumentation der *HiperScan GmbH* „Erfüllung von 2.2.40 *Ph. Eur.* durch *Apo-Ident*“ [4] nachvollzogen werden.



## Literatur

- [1] ABDA – BUNDESVEREINIGUNG DEUTSCHER APOTHEKERVERBÄNDE: Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung – ApBetrO), 2012
- [2] REIMANN, B. ; REGIERUNGSPRÄSIDIUM DARMSTADT: Hinweise zur ordnungsgemäßen Prüfung von Arzneimitteln und Ausgangsstoffen (§§ 6 und 11 *ApBetrO*), 2007
- [3] *Europäisches Arzneibuch, Grundwerk 2017*. 9. Ausgabe. Deutscher Apotheker Verlag (978-3-7692-6679-5)
- [4] HIPERSCAN GMBH: Erfüllung von 2.2.40 Ph. Eur. durch Apo-Ident, 2013
- [5] ARBEITSGEMEINSCHAFT DER PHARMAZIERÄTE DEUTSCHLANDS (APD): Resolution in Verbindung mit §§ 6 und 11 *ApBetrO* Verwendung eines Nah-Infrarot-Spektrometers (NIR) zur Identitätsprüfung, 16. 10. 2013, DAZ 48, November 2013
- [6] ARBEITSGEMEINSCHAFT DER PHARMAZIERÄTE DEUTSCHLANDS (APD): Resolution 2014, Arbeitsgemeinschaft der Pharmazieräte Deutschlands (APD), Oktober 2014
- [7] *DAC/NRF*. Govi-Verlag (978-3-7741-0044-2)
- [8] KESSLER, W.: *Multivariate Datenanalyse*. WILEY-VCH Verlag, 2007 (978-3-527-31262-7)
- [9] NÆS, T. ; ISAKSSON, T. ; FEARN, T. ; DAVIES, T.: *Multivariate Calibration and Classification*. NIR Publications, 2002 (978 0 9528666 2 6)
- [10] HANLEY, J. A. ; LIPPMAN-HAND, A.: If nothing goes wrong, is everything all right? In: *Journal of the American Medical Association* 249 (1983), S. 1743–1745
- [11] JOVANOVIĆ, B. D. ; LEVY, P. S.: A Look at the Rule of Three. In: *The American Statistician* 51 (1997), S. 137–139
- [12] BRONSTEIN, I. N. ; SEMENDJAJEW, K. A. ; MUSIOL, G. ; MÜHLIG, H.: *Taschenbuch der Mathematik*. 5. überarbeitete und erweiterte Auflage. Verlag Harri Deutsch, 2000 (3-8171-2015-2)
- [13] MAHALANOBIS, P.: On the generalized distance in statistics. In: *Proc. Nat. Inst. Sci. India (Calcutta)* 2 (1936), S. 49–55
- [14] YAMBOR, B. ; DRAPER, W. ; BEVERIDGE, R.: Analyzing PCA-based face recognition algorithms: Eigenvector selection and distance measures. In: *Second Workshop Empirical Evaluation in Computer Vision* (2000)
- [15] HIPERSCAN GMBH: Identifikationsmethodik Apo-Ident, 2012
- [16] HIPERSCAN GMBH: Datenvorbehandlung des Identifikationssystems Apo-Ident, 2012
- [17] CYRAN ; ROTTA: Apothekenbetriebsordnung, Kommentar § 6 Rn. 10, 2010



## Index

- (-)-Nicotin, *siehe* Nicotin, [357](#)
- Abitima® clinic Gesichtscreme, *siehe*  
Hydrophile Salben, [203](#)
- Abitima® clinic Körpercreme, *siehe*  
Hydrophile Salben, [203](#)
- Acidum dichloroaceticum, *siehe*  
Dichloressigsäure, [135](#)
- Acidum salicylicum cum vaselino albo 10 %, *siehe* Salicyl-Vaselin 10%, [423](#)
- Alfason Basis Cresa®, [21](#)
- Alfason® Repair, *siehe* Linola® Fett Creme /  
Linola® H Fett N / Alfason®  
Repair, [297](#)
- Allergika Lipolotio urea 5% F Körperlotion, *siehe* Lipolotio urea 5% F  
Körperlotion, [303](#)
- Allergika Nachtkerzenölcreme 20%, *siehe*  
Allergika Nachtkerzenölcreme 20% /  
Dermifant® Kindercreme, [27](#)
- Allergika Nachtkerzenölcreme 20% /  
Dermifant® Kindercreme, [27](#)
- Allergika® – Basiscreme, *siehe* Hydrophile  
Salben, [203](#)
- Aloe Vera-Gel 10-fach konz., *siehe* Wasser  
und wässrige Lösungen, [511](#)
- Aloe Vera-Gel 10-fach konz. (konserviert), *siehe* Wasser und wässrige  
Lösungen, [511](#)
- Aloe Vera-Gel 1:1, *siehe* Wasser und wässrige  
Lösungen, [511](#)
- Aloe Vera-Gel 1:1 (konserviert), *siehe* Wasser  
und wässrige Lösungen, [511](#)
- alpha-Bisabolol (Racemat) mind. 85%, [33](#)
- Amciderm® Basiscreme, *siehe*  
Liniment-Salben, [289](#)
- Angelica archangelica oleum, *siehe*  
Angelikawurzelöl, [37](#)
- Angelikawurzelöl, [37](#)
- Anisöl Bio, [43](#)
- Anisi stellati aetheroleum, *siehe* Anisöl Bio,  
[43](#)
- Aqua, *siehe* Wasser und wässrige Lösungen,  
[511](#)
- Arganöl, [49](#)
- Asche Basis® Creme, *siehe* Hydrophile  
Salben, [203](#)
- Asche Basis® Fettsalbe, *siehe* Fettsalben, [175](#)
- Asche Basis® Lotio, *siehe* Hydrophile Salben,  
[203](#)
- Asche Basis® Salbe, *siehe* Salbe Asche Basis  
/ Neribas®, [411](#)
- Balm Bio Nature, [53](#)
- Bananen-Aroma, [57](#)
- Basilikumöl, [61](#)
- Basis Balm, *siehe* Balm Bio Nature, [53](#)
- Basiscreme Nature, *siehe* Hydrophile Salben,  
[203](#)
- Basiscreme Taoasis, *siehe* Hydrophile Salben,  
[203](#)
- Beifußöl, [65](#)
- Benzoe Siamöl 20%, [69](#)
- Bepanthen® Lösung, *siehe* Wasser und  
wässrige Lösungen, [511](#)
- Bepanthen® Wund- und Heilsalbe, [75](#)
- Bergamottöl, [79](#)
- Bergamotte, *siehe* Bergamottöl, [79](#)
- Bergbohnenkrautöl, [83](#)
- Blutorangenöl, *siehe* Grapefruitöl Bio /  
Orangenöl / Blutorangenöl, [191](#)
- Cajeput (etherisches Öl), *siehe* Cajeput /  
Eucalyptusöl / Niaouliöl /  
Rosmarinöl, [87](#)
- Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl /  
Rosmarinöl, [87](#)
- Campheröl, [95](#)
- Canangaöl, *siehe* Ylang-Ylangöl, [529](#)
- Cardamom (etherisches Öl), [99](#)
- Caryophylli floris aetheroleum, *siehe*  
Nelkenöl, [345](#)
- Cistrosenöl, *siehe* Cistrosenöl / Lavendelöl /  
Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl /  
Petitgrainöl / Ysopöl, [103](#)
- Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl  
/ Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl,  
[103](#)
- Citronellöl, [109](#)
- Citronellaöl, *siehe* Citronellöl, [109](#)
- Citronenöl, *siehe* Citronenöl / Limettenöl, [113](#)
- Citronenöl / Limettenöl, [113](#)
- Citrus sinensis oleum, *siehe* Grapefruitöl Bio  
/ Orangenöl / Blutorangenöl, [191](#)
- Contramarum-Aroma, [119](#)
- Cymbopoginis aetheroleum, *siehe*  
Lemongrasöl, [283](#)
- Dermatest Basis Salbe, *siehe* Hydrophile  
Salben, [203](#)
- Dermatop® Basiscreme, *siehe* Hydrophile  
Salben, [203](#)
- Dermatop® Basissalbe, [125](#)
- Dermifant® Kindercreme, *siehe* Allergika  
Nachtkerzenölcreme 20% /  
Dermifant® Kindercreme, [27](#)
- Dexeryl®, [129](#)
- Dichloressigsäure, [135](#)

- Dimeticon-Salbe 10% SR, *siehe*  
Dimeticon-Salbe 10% SR /  
Optiderm® Lotion, [139](#)
- Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm®  
Lotion, [139](#)
- DMS®-Basiscreme Classic, *siehe* Hydrophile  
Salben, [203](#)
- DMS®-Basiscreme High Classic, *siehe*  
Hydrophile Salben, [203](#)
- DMS®-Basiscreme High Classic Plus, *siehe*  
Hydrophile Salben, [203](#)
- Erdbeer-Aroma, [145](#)
- Ethanol 70% rein / vergällt, [151](#)
- Ethanolum 70% rein / vergällt, *siehe* Ethanol  
70% rein / vergällt, [151](#)
- Eucalypti aetheroleum, *siehe* Cajeput /  
Eucalyptusöl / Niaouliöl /  
Rosmarinöl, [87](#)
- Eucalyptusöl, *siehe* Cajeput / Eucalyptusöl /  
Niaouliöl / Rosmarinöl, [87](#)
- Eucerinum O/W-Grundlage, *siehe*  
Hydrophile Salben, [203](#)
- Eucerinum W/O-Grundlage, *siehe*  
Hydrophile Salben, [203](#)
- Excipial® Hydrocreme, *siehe* Hydrophile  
Salben, [203](#)
- Excipial® Lipocreme, *siehe* Hydrophile  
Salben, [203](#)
- Excipial® Mandelölsalbe, [161](#)
- Excipial® U Hydrolotio, *siehe*  
Liniment-Salben, [289](#)
- Excipial® U Lipolotio, *siehe* Hydrophile  
Salben, [203](#)
- Excipial® U10 Lipolotio, *siehe* Hydrophile  
Salben, [203](#)
- Fabitol® Basis Creme, *siehe* Hydrophile  
Salben, [203](#)
- Fenchelöl, [167](#)
- Fenistil® Gel, [171](#)
- Fettsalben, [175](#)
- Fichtennadelöl, *siehe* Fichtennadelöl /  
Kiefernadelöl / Weihrauchöl /  
Weißtannenöl, [185](#)
- Fichtennadelöl / Kiefernadelöl /  
Weihrauchöl / Weißtannenöl, [185](#)
- Fichtennadeln, sibirisch (etherisches Öl), *siehe*  
Fichtennadelöl / Kiefernadelöl /  
Weihrauchöl / Weißtannenöl, [185](#)
- Gewürznelkenöl, *siehe* Nelkenöl, [345](#)
- Grapefruitöl Bio, *siehe* Grapefruitöl Bio /  
Orangenöl / Blutorangenöl, [191](#)
- Grapefruitöl Bio / Orangenöl /  
Blutorangenöl, [191](#)
- Hans Karrer Hydrocreme MikroSilber, *siehe*  
Sebexol® Rezepturgrundlage /
- Sebexol® Creme Lotio / Wofacutan  
Waschlotion / Hans Karrer  
Hydrocreme MikroSilber, [435](#)
- Hans Karrer Lipocreme MikroSilber, *siehe*  
Hydrophile Salben, [203](#)
- Hans Karrer Lipolotion MikroSilber, *siehe*  
Hydrophile Salben, [203](#)
- Himbeer-Aroma, [197](#)
- Hydrophile Salben, [203](#)
- Immortelleöl, [231](#)
- Ingweröl, [237](#)
- Japanisches Heilöl, *siehe* Pfefferminzöl, [383](#)
- Juniperi aetheroleum, *siehe* Wacholderbeeröl,  
[495](#)
- Kajeputöl, *siehe* Cajeput / Eucalyptusöl /  
Niaouliöl / Rosmarinöl, [87](#)
- Kamille, blau (etherisches Öl), [243](#)
- Kamillenöl, marokkanisch, [247](#)
- Kamillenöl, röm., [251](#)
- Kampferöl, *siehe* Campheröl, [95](#)
- Karottensamenöl, [255](#)
- Kiefernadelöl, *siehe* Fichtennadelöl /  
Kiefernadelöl / Weihrauchöl /  
Weißtannenöl, [185](#)
- Korianderöl, *siehe* Thymianöl, weiß /  
Korianderöl, [483](#)
- Kreuzkümmelöl, [259](#)
- La Roche-Posay Cold Cream Naturel, [263](#)
- La Roche-Posay Toleriane, [267](#)
- Lachsöl, [273](#)
- Latschenkiefernöl, [277](#)
- Lavendelöl, *siehe* Cistrosenöl / Lavendelöl /  
Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl /  
Petitgrainöl / Ysopöl, [103](#)
- Lavendula officinalis oleum, *siehe* Cistrosenöl  
/ Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl /  
Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl,  
[103](#)
- Lemongrasöl, [283](#)
- Lemongrass bio, *siehe* Lemongrasöl, [283](#)
- Limettenöl, *siehe* Citronenöl / Limettenöl, [113](#)
- Limonis aetheroleum, *siehe* Citronenöl  
/ Limettenöl, [113](#)
- Liniment-Salben, [289](#)
- Linola® Ö/W-Creme, *siehe* Liniment-Salben,  
[289](#)
- Linola® Creme, *siehe* Liniment-Salben, [289](#)
- Linola® Fett, *siehe* Linola® Fett Creme /  
Linola® H Fett N / Alfason®  
Repair, [297](#)
- Linola® Fett Creme, *siehe* Linola® Fett  
Creme / Linola® H Fett N /  
Alfason® Repair, [297](#)
- Linola® Fett Creme / Linola® H Fett N /  
Alfason® Repair, [297](#)

- Linola® H Fett N, *siehe* Linola® Fett Creme / Linola® H Fett N / Alfason® Repair, [297](#)
- Linola® Hautmilch, *siehe* Hydrophile Salben, [203](#)
- Linola® Sept, *siehe* Liniment-Salben, [289](#)
- Lipoderm® Lotion, *siehe* Hydrophile Salben, [203](#)
- Lipolotio urea 5% F Körperlotion, [303](#)
- Lygal® Kopfsalbe N 3%, [307](#)
- Lygal® Salbengrundlage, [311](#)
- Majoranöl, [317](#)
- Majoranae aetheroleum, *siehe* Majoranöl, [317](#)
- Majoransalbe, *siehe* Fettsalben, [175](#)
- Mandarinenöl, grün, [323](#)
- Manukaöl, [327](#)
- Melaleuca alternifolia oleum, *siehe* Teebaumöl, [467](#)
- Melisse 30 % (etherisches Öl), [333](#)
- Melissenöl, [337](#)
- Melissenöl, indisch, *siehe* Citronellöl, [109](#)
- Menthae piperitae aetheroleum, *siehe* Pfefferminzöl, [383](#)
- Muskatellersalbeiöl, *siehe* Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl, [103](#)
- Myrrhenöl, [341](#)
- Myrtenöl, *siehe* Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl, [103](#)
- Nachtkerzenölcreme 20%, *siehe* Allergika Nachtkerzenölcreme 20% / Dermifant® Kindercreme, [27](#)
- Nelkenöl, [345](#)
- Neribas® Creme, *siehe* Hydrophile Salben, [203](#)
- Neribas® Fettsalbe, *siehe* Fettsalben, [175](#)
- Neribas® Salbe, *siehe* Salbe Asche Basis / Neribas®, [411](#)
- Neroliöl, [349](#)
- Neuroderm® Pflege Lotio, *siehe* Hydrophile Salben, [203](#)
- Neuroderm® Pflegecreme, *siehe* Hydrophile Salben, [203](#)
- Neuroderm® Pflegecreme Lipo, [353](#)
- Niaouliöl, *siehe* Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl, [87](#)
- Niauliöl, *siehe* Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl, [87](#)
- Nicotin, [357](#)
- Nikotin, *siehe* Nicotin, [357](#)
- Nourivan™ Antiox, *siehe* Liniment-Salben, [289](#)
- Ocimum basilicum oleum, *siehe* Basilikumöl, [61](#)
- Oleum abies alba, *siehe* Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weisstannenöl, [185](#)
- Oleum angelicae (e radice), *siehe* Angelikawurzelöl, [37](#)
- Oleum aniba roseodora, *siehe* Rosenholzöl, [401](#)
- Oleum Anisi stellati, *siehe* Anisöl Bio, [43](#)
- Oleum anthemis nobilis, *siehe* Kamillenöl, röm., [251](#)
- Oleum Arganiae, *siehe* Arganöl, [49](#)
- Oleum artemisia vulgaris, *siehe* Beifußöl, [65](#)
- Oleum bergamottae, *siehe* Bergamottöl, [79](#)
- Oleum boswellia serrata, *siehe* Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weisstannenöl, [185](#)
- Oleum Cajeputi artificiale, *siehe* Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl, [87](#)
- Oleum cananga odorata, *siehe* Ylang-Ylangöl, [529](#)
- Oleum caryophylli, *siehe* Nelkenöl, [345](#)
- Oleum cedrus deodara, *siehe* Zedernholzöl, [533](#)
- Oleum cinnamomi ceylanici, *siehe* Zimtöl (Ceylon), [539](#)
- Oleum citri, *siehe* Citronenöl / Limettenöl, [113](#)
- Oleum citrus aurantifolia, *siehe* Citronenöl / Limettenöl, [113](#)
- Oleum citrus aurantium, *siehe* Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl, [103](#)
- Oleum citrus aurantium var. amara, *siehe* Neroliöl, [349](#)
- Oleum citrus bergamia, *siehe* Bergamottöl, [79](#)
- Oleum citrus paradisi, *siehe* Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl, [191](#)
- Oleum citrus sinensis, *siehe* Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl, [191](#)
- Oleum coriandri, *siehe* Thymianöl, weiß / Korianderöl, [483](#)
- Oleum cuminum cyminum, *siehe* Kreuzkümmelöl, [259](#)
- Oleum cupressus sempervirens, *siehe* Zypressenöl, [547](#)
- Oleum cymbopogon martinii, *siehe* Palmarosaöl Bio, [367](#)
- Oleum cymbopogon winterianus, *siehe* Citronellöl, [109](#)
- Oleum daucus carota, *siehe* Karottensamenöl, [255](#)
- Oleum eucalypti, *siehe* Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl /

- Rosmarinöl, [87](#)
- Oleum foeniculum vulgare var. dulce, *siehe* Fenchelöl, [167](#)
- Oleum gaultheria procumbens, *siehe* Wintergreenöl, [525](#)
- Oleum helichrysum italicum, *siehe* Immortelleöl, [231](#)
- Oleum hyssopus officinalis, *siehe* Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl, [103](#)
- Oleum juniperi e baccarae, *siehe* Wacholderbeeröl, [495](#)
- Oleum lavendula officinalis, *siehe* Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl, [103](#)
- Oleum leptospermum scoparium, *siehe* Manukaöl, [327](#)
- Oleum Majoranae, *siehe* Majoranöl, [317](#)
- Oleum melaleuca alternifolia, *siehe* Teebaumöl, [467](#)
- Oleum melaleuca viridiflora, *siehe* Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl, [87](#)
- Oleum mentha spicata, *siehe* Spearmintöl, [459](#)
- Oleum menthae piperitae dopp. rectific., *siehe* Pfefferminzöl, [383](#)
- Oleum myrrha, *siehe* Myrrhenöl, [341](#)
- Oleum neroli, *siehe* Neroliöl, [349](#)
- Oleum niaouli, *siehe* Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl, [87](#)
- Oleum ocimum basilicum, *siehe* Basilikumöl, [61](#)
- Oleum olibanum, *siehe* Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl, [185](#)
- Oleum origani cretici, *siehe* Spanischhopfenöl, [455](#)
- Oleum ormenis multicaulis, *siehe* Kamillenöl, marokkanisch, [247](#)
- Oleum palmarosae, *siehe* Palmarosaöl Bio, [367](#)
- Oleum pelargonium graveolens, *siehe* Rosen-Geranie-Öl Bio, [395](#)
- Oleum pini pumilionis, *siehe* Latschenkiefernöl, [277](#)
- Oleum pini sibiricum, *siehe* Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl, [185](#)
- Oleum pini silvestris, *siehe* Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl, [185](#)
- Oleum pinus cembra, *siehe* Zirbelkieferöl, [543](#)
- Oleum pogostemon cablin, *siehe* Patchouli Öl, [379](#)
- Oleum rosmarini, *siehe* Cajeput / Eucalyptusöl / Niaouliöl / Rosmarinöl, [87](#)
- Oleum salviae, *siehe* Salbeiöl, [419](#)
- Oleum salviae sclarea, *siehe* Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl, [103](#)
- Oleum styrax tonkinensis, *siehe* Benzoe Siamöl 20%, [69](#)
- Oleum thymus vulgaris, *siehe* Thymianöl, rot, [477](#)
- Oleum vanillae planifoliae, *siehe* Parfümöl Vanille, [375](#)
- Oleum Vaseline album, *siehe* Weißes Vaselineöl, [521](#)
- Oleum vetiveria zizanioides, *siehe* Vetiver Bourbon Öl, [489](#)
- Oleum ylang-ylang, *siehe* Ylang-Ylangöl, [529](#)
- Oleum zingiber officinalis, *siehe* Ingweröl, [237](#)
- Optiderm® Lotion, *siehe* Dimeticon-Salbe 10% SR / Optiderm® Lotion, [139](#)
- Orangen-Aroma, [361](#)
- Orangenöl, *siehe* Grapefruitöl Bio / Orangenöl / Blutorangenöl, [191](#)
- Oregano 31%, *siehe* Spanischhopfenöl, [455](#)
- Oreganoöl, *siehe* Spanischhopfenöl, [455](#)
- Origanumöl, *siehe* Spanischhopfenöl, [455](#)
- Ormenis multicaulis oleum, *siehe* Kamillenöl, marokkanisch, [247](#)
- Palmarosaöl Bio, [367](#)
- Panthenol-Salbe Lichtenstein, [371](#)
- Pappelsalbe, *siehe* Fettsalben, [175](#)
- Parfümöl Vanille, [375](#)
- Patchouli Öl, [379](#)
- Petitgrainöl, *siehe* Cistrosenöl / Lavendelöl / Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl / Petitgrainöl / Ysopöl, [103](#)
- Pfefferminzöl, [383](#)
- Piceae aetheroleum, *siehe* Fichtennadelöl / Kiefernadelöl / Weihrauchöl / Weißtannenöl, [185](#)
- Pini pumilionis aetherolum, *siehe* Latschenkiefernöl, [277](#)
- Protegin® XN, *siehe* Fettsalben, [175](#)
- Ravensara (etherisches Öl), [389](#)
- Ravintsara (etherisches Öl), *siehe* Ravensara (etherisches Öl), [389](#)
- Retterspitz äußerlich, *siehe* Wasser und wässrige Lösungen, [511](#)
- Rosen-Geranie-Öl Bio, [395](#)
- Rosengeranie, *siehe* Rosen-Geranie-Öl Bio, [395](#)
- Rosenholzöl, [401](#)
- Rosmarin Campheröl, [407](#)



Rosmarinöl, *siehe* Cajeput / Eucalyptusöl /  
Niaouliöl / Rosmarinöl, [87](#)  
Rosmarini aetheroleum, *siehe* Cajeput /  
Eucalyptusöl / Niaouliöl /  
Rosmarinöl, [87](#)

Salbe Asche Basis / Neribas<sup>®</sup>, [411](#)  
Salbeiöl, [419](#)  
Salicyl-Vaselin 10%, [423](#)  
Salvia officinalis oleum, *siehe* Salbeiöl, [419](#)  
Sandelholzöl, [427](#)  
Schafgarbenöl, [431](#)  
Sebexol<sup>®</sup> Basic pH 5 Rezepturgrundlage,  
*siehe* Sebexol<sup>®</sup> Rezepturgrundlage /  
Sebexol<sup>®</sup> Creme Lotio / Wofacutan  
Waschlotion / Hans Karrer  
Hydrocreme MikroSilber, [435](#)  
Sebexol<sup>®</sup> Creme-Lotio pH 5, *siehe* Sebexol<sup>®</sup>  
Rezepturgrundlage / Sebexol<sup>®</sup>  
Creme Lotio / Wofacutan  
Waschlotion / Hans Karrer  
Hydrocreme MikroSilber, [435](#)  
Sebexol<sup>®</sup> Rezepturgrundlage / Sebexol<sup>®</sup>  
Creme Lotio / Wofacutan  
Waschlotion / Hans Karrer  
Hydrocreme MikroSilber, [435](#)  
Siam-Benzoe (Lösung), [445](#)  
Solutio Cordes<sup>®</sup>, [449](#)  
Spanischhopfenöl, [455](#)  
Spearmentöl, [459](#)  
Spiritus 70% rein / vergällt, *siehe* Ethanol  
70% rein / vergällt, [151](#)  
Sternanisöl, *siehe* Anisöl Bio, [43](#)  
Stomahesive<sup>®</sup> Adhäsivpaste, [463](#)  
SyrSpend<sup>®</sup> SF pH4 Aromafrei, *siehe* Wasser  
und wässrige Lösungen, [511](#)  
SyrSpend<sup>®</sup> SF pH4 Kirscharoma, *siehe*  
Wasser und wässrige Lösungen, [511](#)

Teebaumöl, [467](#)  
Thuja (etherisches Öl), [473](#)  
Thuja-Öl, *siehe* Thuja (etherisches Öl), [473](#)  
Thymian Linalool Bio, *siehe* Thymianöl, weiß  
/ Korianderöl, [483](#)  
Thymianöl, rot, [477](#)  
Thymianöl, weiß / Korianderöl, [483](#)  
Thymianöl, weiss, *siehe* Thymianöl, weiß /  
Korianderöl, [483](#)

Unguentum cereum, *siehe* Wachssalbe  
(stabilisiert), [499](#)  
Unguentum dimeticoni 10% SR, *siehe*  
Dimeticon-Salbe 10% SR /  
Optiderm<sup>®</sup> Lotion, [139](#)  
Unguentum majoranae, *siehe* Fettsalben, [175](#)  
Unguentum Populi, *siehe* Fettsalben, [175](#)

Vanille-Parfümöl, *siehe* Parfümöl Vanille, [375](#)  
Vanilleöl, *siehe* Parfümöl Vanille, [375](#)  
Vetiver Bourbon Öl, [489](#)

Wacholderöl, *siehe* Wacholderbeeröl, [495](#)  
Wacholderbeeröl, [495](#)  
Wachssalbe (stabilisiert), [499](#)  
Warzensalbe InfectoPharm<sup>®</sup> (NRF 11.31),  
[505](#)  
Wasser, *siehe* Wasser und wässrige Lösungen,  
[511](#)  
Wasser und wässrige Lösungen, [511](#)  
Weißes Vaselinöl, [521](#)  
Weißtannenöl, *siehe* Fichtennadelöl /  
Kiefernadelöl / Weihrauchöl /  
Weißtannenöl, [185](#)  
Weihrauchöl, *siehe* Fichtennadelöl /  
Kiefernadelöl / Weihrauchöl /  
Weißtannenöl, [185](#)  
Wintergrünöl, *siehe* Wintergreenöl, [525](#)  
Wintergreenöl, [525](#)  
Wofacutan Waschlotion, *siehe* Sebexol<sup>®</sup>  
Rezepturgrundlage / Sebexol<sup>®</sup>  
Creme Lotio / Wofacutan  
Waschlotion / Hans Karrer  
Hydrocreme MikroSilber, [435](#)  
Ylang-Ylang extra, *siehe* Ylang-Ylangöl, [529](#)  
Ylang-Ylangöl, [529](#)  
Ysopöl, *siehe* Cistrosenöl / Lavendelöl /  
Muskatellersalbeiöl / Myrtenöl /  
Petitgrainöl / Ysopöl, [103](#)

Zedernöl, *siehe* Zedernholzöl, [533](#)  
Zedernholzöl, [533](#)  
Zimtöl (Ceylon), [539](#)  
Zimtrinde 60%, *siehe* Zimtöl (Ceylon), [539](#)  
Zimtrindeöl, *siehe* Zimtöl (Ceylon), [539](#)  
Zingiber officinalis oleum, *siehe* Ingweröl, [237](#)  
Zirbelkieferöl, [543](#)  
Zitrone, *siehe* Citronenöl / Limettenöl, [113](#)  
Zypresenöl, [547](#)